

Aus dem Institut für Anaesthesiologie der
Johannes Gutenberg-Universität Mainz

**DIE KONTROLLIERTE HYPOTENSION IN DER
OPERATIVEN MEDIZIN UNTER BESONDERER
BERÜCKSICHTIGUNG VON NATRIUMNITROPRUSSID**

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung der Würde des Doktors der Medizin
der Johannes Gutenberg-Universität in Mainz

dem Fachbereich Medizin vorgelegt

von Karlheinz Krackehl
aus Jettenbach

1979

Mainz 1978

Aus dem Institut für Anaesthesiologie der Johannes Gutenberg -
Universität Mainz

Die kontrollierte Hypotension in der operativen
Medizin unter besonderer Berücksichtigung von
Natriumnitroprussid

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung der Würde des Doktors der Medizin
der Johannes Gutenberg-Universität in Mainz

dem Fachbereich Medizin vorgelegt

von Karlheinz Krackehl
aus Jettenbach

Mainz 1978



Dekan: Prof. Dr. H. Leithoff

1. Gutachter: Prof. Dr. R. Frey

2. Gutachter: Prof. Dr. H. Schönborn

Tag der mündlichen Prüfung: 12.12.1979

Inhaltsverzeichnis

	Seite
I. Möglichkeiten und spezielle Bedeutung der kontrollierten Hypotension in der operativen Medizin	3
1. Einführung	3
2. Methoden zur kontrollierten Hypotension	4
3. Wirkung von Natriumnitroprussid auf verschiedene Organsysteme	9
a. Niere	10
b. Leber	12
c. Gehirn	13
d. Herz/Kreislauf	18
II. Eigene Untersuchungen und Ergebnisse	25
1. Patientengut und Methodik	25
2. Ergebnisse	31
III. Diskussion	55
IV. Zusammenfassung	62
V. Literaturverzeichnis	64

I. Möglichkeiten und spezielle Bedeutung der kontrollierten

Hypotension in der operativen Medizin

1. Einführung

Die Beurteilung und Bewertung der kontrollierten Blutdrucksenkung im Rahmen einer Allgemeinnarkose, mit dem Ziel einer Blutungsminderung im Operationsfeld, einer Senkung des Operationsrisikos, bisweilen sogar der Herstellung der Operabilität eines Patienten, war im Verlauf ihrer Entwicklung sehr unterschiedlich, was zum großen Teil darauf zurückzuführen war, daß dieses Ziel mit für den Patienten nicht ungefährlichen und pharmakotechnisch schlecht durchführbaren Methoden angesteuert wurde.

Die beachtlichen Fortschritte, die gerade in den letzten Jahren auf diesem Gebiet gemacht wurden, haben ihre Bedeutung nicht nur in der operativen Therapie von Hypertonikern, sondern ermöglichen auch die Einstellung des der jeweiligen Operationssituation entsprechenden optimalen Blutdruckes von Normotonikern.

Im folgenden werden -nach kritischer Gegenüberstellung der verschiedenen Methoden zur kontrollierten Hypotension- an insgesamt 18 normotonen Patienten die Wirkung und praktische Brauchbarkeit von Natriumnitroprussid zur kontrollierten Hypotension in Kombination mit Neurolept- N_2O-O_2 -Anaesthesie bei neurochirurgischen Operationen diskutiert; das Schwergewicht wird auf die Untersuchung möglicher toxischer Einflüsse von Natriumnitroprussid auf die Leber gelegt.

Als Kontrollgruppe dienen 19 weitere normotone Patienten, denen der Blutdruck durch Zufuhr des Inhalationsanaesthetikums Ethrane gesenkt wird.

2. Methoden zur kontrollierten Hypotension

Eine ideale Methode zur Herstellung einer Hypotension müßte den Druck -bei guter Steuerbarkeit- schnell und genügend lange auf die gewünschte Tiefe senken, eine ausreichende Perfusion aller wichtigen Organe gewährleisten und möglichst frei sein von schädlichen Nebenwirkungen.

Grundsätzlich kann eine Blutdrucksenkung erreicht werden:

1. durch eine Verminderung der zirkulierenden Blutmenge,
2. durch eine Verringerung des Strömungswiderstandes in großen Abschnitten des peripheren Kreislaufes,
3. durch eine Reduktion der Herzleistung.

Die wesentlichen Entwicklungsstadien der Methoden zur kontrollierten Blutdrucksenkung seien kurz dargestellt (30):

- a) die arterielle Entblutung und anschließende Retransfusion der entzogenen Blutmenge,
- b) die mehr oder weniger vollständige Sympathikusblockade,
- c) die normale Halothannarkose in Verbindung mit Hyperventilation und entsprechender Lagerung des Patienten,
- d) die tiefe Halothannarkose,
- e) die chemische Ganglienblockierung mit Pentamethonium, Hexamethonium, Pendiomid oder dem ultrakurz wirkenden Ganglienblocker Trimethaphan,
- f) die selektive Vasoplegie durch Natriumnitroprussid.

Durch die Entblutung mittels Arteriötomie wurde zwar eine oligoemische Hypotonie und eine reaktive Vasokonstriktion erreicht, das verfahren stellt aber doch nur einen bewußt hervorgerufenen Schockzustand dar mit allen den heute bekannten gefährlichen Konsequenzen für den Patienten.

Die Technik der Sympathikusblockade konnte sich vor allem wegen ihrer Umständlichkeit sowie der schlechten Regulierbarkeit der damit erreichten Hypotension nicht durchsetzen.

Der blutdrucksenkende Effekt bei normaler Halothannarkose, verbunden mit Hyperventilation und entsprechender Patientenlagerung, ist -trotz guter Steuerbarkeit und vertretbarer Organbelastung- nicht immer reproduzierbar, weshalb häufig blutdrucksenkende Zusatzmedikationen erforderlich werden (30).

Eine rasche Senkung des Blutdruckes auf nahezu jedes gewünschte Niveau läßt sich durch die tiefe Halothannarkose in einer, etwa der 4 - 6fachen minimalen alveolären Concentration (MAC) entsprechenden Dosierung von 3 - 4 Vol%, erreichen (30). Der dosisabhängige Blutdruckabfall ist hauptsächlich Folge einer Minderung der myokardialen Kontraktilität, in geringerem Maße wahrscheinlich auch Folge einer Sympathikushemmung und peripherer Gefäßdilatation durch Halothan; außerdem sensibilisiert Halothan das Myokard gegenüber Katecholaminen, so daß der chemischen Ganglienblockade mit Trimetaphan (Arfonad^R) oder aber der selektiven Vasoplegie durch Natriumnitroprussid (Nipruss^R) als Methoden zur kontrollierten intraoperativen Blutdrucksenkung heute der Vorzug gegeben werden sollte.

Eine spinale, sympathische Blockade läßt sich durch ganglienblockierende Substanzen, die an den Synapsen des Rückenmarkes angreifen, erreichen. Durch eine Aufhebung der Regulierung des Blutstromes im Bereich der Arteriolen nach Ganglienblockade sackt das Blut -bei entsprechender Lagerung- in die peripheren Bereiche ab. Früher verwendete Präparate waren in ihrer pharmakologischen Wirkung zu unsicher, so daß heute nur noch das 1952 synthetisierte Trimetaphan (Arfonad^R) verwendet werden sollte.

Obwohl die Steuerbarkeit von Trimetaphan im Vergleich zu anderen Ganglienblockern gut ist, kann die Konstanterhaltung des angestrebten Blutdruckniveaus durch das verschiedentlich beschriebene Auftreten einer Tachyphylaxie erschwert werden. Im allgemeinen steigt der Blutdruck nach Absetzen des Arfonad^R spontan wieder auf seinen Ausgangswert an, das vollständige Abklingen seiner Wirkung kann allerdings bis zu einer halben Stunde betragen (55). Bleibt das spontane Ansteigen des Blutdruckes aus, dürfen keine Kreislaufmittel injiziert werden, die zentral der Synapsen des Rückenmarks angreifen; geeignet sind hier also nur vasokonstriktorische Mittel, die ihren Angriffspunkt an den Arteriolen haben. Die verschiedentlich beschriebenen Nebenwirkungen bestehen hauptsächlich in:

- a) einer Verminderung der sympathocardialen Innervation (23),
- b) einer Erhöhung der Bronchialwiderstände durch Hemmung sympathischer Efferenzen im Bereich der Beta-2-Rezeptoren,
- c) einer Senkung des sympathoadrenal gesteuerten Blutzuckerspiegels mit der Gefahr der Entstehung einer Hypoglykaemie,
- d) einer die Hypotension um Stunden überdauernde Blockade des Ganglion ciliare,
- e) der histaminfreisetzenden Wirkung von Trimetaphan (30).

Eine weitere brauchbare Methode zur Durchführung einer kontrollierten Hypotension steht seit der Einführung des Inhalationsanaesthetikums Éthrane zur Verfügung. Seiner chemischen Struktur nach ist Éthrane ein halogenerter Methyläthyläther (2-Chlor-

1,1,2-trifluoräthyl-difluormethyläther). (Abb. 1)

Nach Untersuchungen von B e e r et al. (4) ist die stark dosisabhängige blutdrucksenkende Wirkung von Éthrane hauptsächlich eine Folge der Kapazitätzunahme des venösen Systems mit Abnahme des Herzminutenvolumens (HMV). Die Abnahme des HMV beruht überwiegend auf der Verminderung des enddiastolischen Ventrikelvolumens, da der negativ inotrope Effekt von Éthrane, im Gegensatz zu Halothan, nur gering ist.

Die bisher durchgeführten tierexperimentellen und klinischen Untersuchungen erbrachten keinen Beweis für eine lebertoxische Wirkung von Éthrane (27,16, 7). - Die meisten Untersuchungen führten zwar zu einem geringen bis mäßigen Anstieg von SGOT, SGPT und LDH (27,16, 7), der sich jedoch überwiegend im Normbereich bewegte und keine bedrohlichen Ausmaße annahm.

Der Wirkungsmechanismus des Natriumnitroprussids ($\text{Na}_2\text{Fe}(\text{CN})_5\text{NO}\cdot 2\text{H}_2\text{O}$) ist nicht genau bekannt. J o h n s o n (26) und P a g e (38) vermuten jedoch eine von der Innervation weitgehend unabhängige Lähmung der Gefäßmuskulatur. Nach Versuchen von Page und Mitarbeitern (38) ist die Fe-NO-Gruppe der Substanz für die Wirkung entscheidend. Widersprüchliche Ergebnisse liegen zu der Frage vor, ob NNP auch den Einstrom der Calcium-Ionen in die Gefäßmuskulazelle hemmt (wie z. Bsp. die "Calcium-Antagonisten"). Ein alpha-sympatholytischer Effekt konnte ebenso ausgeschlossen werden wie ein beta-sympathotoner Effekt. (Abb. 1)

Die blutdrucksenkende Wirkung von NNP ist also offenbar die Folge eines direkten Angriffes an den Gefäßwänden -unter Umgehung zentral-vegetativer Schaltstellen- mit dem Effekt einer peripheren Vasodilatation und Verminderung des peripheren Widerstandes. Häufig geht mit dem Blutdruckabfall eine Tachykardie einher. Aufgrund seines Wirkungsmechanismus werden nachteilige Neben-

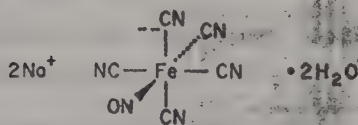
wirkungen, wie sie etwa bei der alleinigen Verwendung von Halothan oder Ganglienblockern auftreten, nicht beschrieben. Insbesondere das Herzzeitvolumen wird durch Natriumnitroprussid nicht negativ beeinflusst, es bleibt relativ konstant oder steigt sogar an. Bei den tierexperimentellen Versuchen von H e s s et al. (23) wurde die Konstanz des Herzzeitvolumens über eine Herzfrequenzerhöhung bei gleichzeitiger Abnahme des Schlagvolumens erreicht. Die Befunde von R o s s und C o l e (42) zeigten, daß die Beeinflussung des Schlagvolumens durch NNP allein durch die Änderungen der Frequenz und keinesfalls durch eine Änderung der Inotropie zu erklären ist. Befunde von G m e i n e r und Mitarbeiter (19) schließen eine direkte cardiale Wirkung des NNP ebenfalls aus.

Die seit nicht allzu langer Zeit auf dem Markt befindlichen Nitroprussid^R-Trockenampullen (60 mg) sind nahezu unbegrenzt haltbar. Zum unmittelbaren Gebrauch werden je nach Stärke der gewünschten Lösung ein bis zwei Ampullen der Trockensubstanz zu einer Infusionslösung verdünnt; wir verwendeten bei unseren Untersuchungen eine 0.1 %ige Infusionslösung.

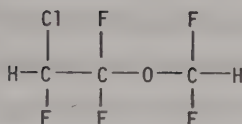
Die durchschnittlich benötigte Menge beträgt je nach angestrebtem Hypotensionsgrad zwischen 0.7 und 13.0 Gamma/kg/min zur kontrollierten Blutdrucksenkung und 0.3 bis 4.3 Gamma/kg/min zur Coupierung hypertensiver Krisen (30), wobei sowohl eine Dosis von 50 mg in der ersten halben Stunde, als auch eine Gesamtmenge von 3 mg/kg nicht überschritten werden sollte.

Da Wirkungseintritt und Wirkungsende außerordentlich rasch erfolgen, verfügt Natriumnitroprussid über eine ausgezeichnete Steuerbarkeit.

Abb. 1 Strukturformeln von Natriumnitroprussid ($\text{Na}_2\text{Fe}(\text{CN})_5\text{NO} \cdot 2\text{H}_2\text{O}$) und Ethrane ($\text{CHF}_2\text{-O-CF}_2\text{-CHFCl}$)



Natriumnitroprussid



Ethane

3. Wirkung von Natriumnitroprussid auf verschiedene Organsysteme:

Direkte Untersuchungen der Wirkungen von NNP auf verschiedene Organsysteme sind nur teilweise durchgeführt worden. Komplikationen bei der Durchführung der kontrollierten Hypotension können hauptsächlich entstehen:

1. durch eine ungenügende Perfusion lebenswichtiger Organe,
2. durch chirurgische Komplikationen nach Beendigung der Hypotension.

Da viele Organe im menschlichen Organismus, wie Gehirn, Niere, Skelettmuskel und Intestinalkreislauf, ihre Durchblutung innerhalb eines gewissen Druckbereiches autoregativ regeln, geht eine Änderung des systemischen arteriellen Druckes nicht notwendigerweise parallel mit einer Änderung der Perfusion dieser Organe. Unterhalb eines gewissen arteriellen Blutdruckes versagt die Autoregulation, eine adäquate Perfusion kann nicht mehr aufrechterhalten werden.

Dieser "kritische" Druck unterscheidet sich von Organ zu Organ und wahrscheinlich sogar von Individuum zu Individuum (49).

a. N i e r e

Nach L i n d o p (33) kommt die Urinproduktion zum Erliegen, wenn der arterielle Druck unter 70 mm Hg abfällt. Nach F r e y (18) bleibt die Nierendurchblutung bei Ganglienblockierung bis herab zu einem Druck von 60 mm Hg normal. Auch die frühen Arbeiten von M i l l e s et al. (33) zeigten, daß der renale Plasmafluß gerade bei der Durchführung einer Drucksenkung mittels Ganglienblockade relativ gering abfällt.

Bei Untersuchungen an hypertensiven Patienten, denen 60 - 100 Mikrogramm NNP pro Minute durch Infusion zugeführt wurden, wurde eine renale Vasodilatation gefunden sowie ein Abfall der glomerulären Filtration ziemlich äquivalent des arteriellen Druckabfalles (38).

Zu ähnlichen Ergebnissen führten die Untersuchungen an 9 neurochirurgischen Patienten, die wegen Aneurysmen oder Angiomen operiert wurden. Die Patienten erhielten nach einer leichten Halothan-N₂O-O₂-Narkose (Halothan 0.3 - 0.5 %) zwischen 10 und 40 Milligramm NNP pro Stunde infundiert, wobei die Dauer der kontrollierten Blutdrucksenkung zwischen 30 und 80 Minuten -mit einem Mittelwert von ca. 1 Stunde- lag (29). Auch hier war die Urinausscheidung während der hypotensiven Phase bei einigen Patienten deutlich vermindert, kam aber bei Rückkehr zum Normaldruck sofort wieder in Gang. Postoperative Nierenfunktionsstörungen wurden hierbei nicht beobachtet.

Die Untersuchungsergebnisse bei der Anwendung von NNP bezüglich der Nierenfunktion sind jedoch nicht völlig einheitlich. So konnten W i l b r a n d t et al. (54) bei fünf von sechs Patienten, deren Nierenfunktion vor und während NNP-Applikation mittels Clearancemethoden bei konstantem Plasmaspiegel überprüft wurde, selbst bei einer praehypotensiv eingeschränkten Inulin-

Clearance von nur 5.75 ml/min. im Verlaufe der Blutdrucksenkung keine eindeutigen Veränderungen feststellen. Lediglich bei einem 18-jährigen Patienten mit primärem Hyperaldosteronismus führte die NNP-Applikation zu einer eindeutigen Abnahme der Inulin- und PAH-Clearance.

Auch L a n d a u e r (30) konnte bei der Durchführung der kontrollierten Blutdrucksenkung mittels NNP bei je 1 Gruppe von Normotonikern und 1 Gruppe von Hypertonikern keine Beeinträchtigung der Urinausscheidung nachweisen. Die Untersuchungsergebnisse Landauers sind allerdings insofern schwer zu interpretieren, als alle Patienten der Gruppe der Normotoniker bei Narkosebeginn 250 ml Sorbit 40 % zur Hirndruckprophylaxe und parallel zur Drucksenkung etwa 150 ml 20 %iges Mannit infundiert bekamen.

Bei Durchsicht der Literatur und bei Auswertung der bisherigen -teilweise widersprüchlichen- Untersuchungsergebnissen wird man allerdings den Schluß ziehen können, daß sich die ursprüngliche Hoffnung, die Nierendurchblutung werde unter NNP trotz Blutdrucksenkung wegen der starken vasodilatatorischen Wirkung zunehmen, nicht bestätigt hat.

Die tierexperimentellen Untersuchungen von B a s t r o n und K a l o y a n i d e s (3) bestätigen ebenfalls die relativ geringe vasodilatatorische Wirkung von NNP an den Nierengefäßen, so daß die bei stärkerer Hypotension abnehmende Perfusion nicht kompensiert werden kann durch die Gefäßerweiterung.

Die funktionsbedingte Luxurdurchblutung der Niere macht allerdings, auch bei starker Herabsetzung des Blutdruckes, eine irreversible Nierenschädigung unwahrscheinlich und ist dementsprechend auch in keiner der hier aufgeführten Untersuchungen zu verzeichnen gewesen.

b. L e b e r

Da die Leber ihren Blutfluß nicht, wie beispielsweise Niere und Gehirn, autoregulativ regeln kann, führt ein Abfall des mittleren arteriellen Druckes zu einer Reduktion der Leberperfusion, wobei eine ischaemische Schädigung sicher zunächst die centrolobulären Leberzellen treffen würde (Prinzip der "letzten Wiese").

Der Nachweis einer solchen ischaemischen Leberschädigung als Folge einer durchgeführten Hypotension mittels NNP ist bis heute nicht geführt; besondere Vorsicht ist sicher geboten bei vorgeschädigter -insbesonders ischaemisch vorgeschädigter- Leber. Das gelegentlich beobachtete Ansteigen der Transaminasen (SGOT, SGPT) sowie der alkalischen Serumphosphatase ist bezüglich eines möglichen Kausalzusammenhanges mit der NNP-Infusion noch nicht aufgeklärt.

Es gelang nicht, mittels postoperativ bestimmter Sulphthalein-Retention (21), Serum-Bilirubin (39,41) und Transaminasen (24), einen entscheidenden Unterschied zwischen kontrollierter Hypotension und normotensiver Anaesthesie nachzuweisen.

Irreversible Schädigungen oder Todesfälle aufgrund ungenügender Leberperfusion während kontrollierter Hypotension sind nicht beschrieben (33).

M a c R a e und O w e n (36) sowie J a c k (25) beschrieben im Jahre 1974 einige Fälle, bei denen es trotz Gabe hoher Dosen NNP aus nicht geklärter Ursache unmöglich war, eine Hypotension herzustellen. Zugleich bestand bei diesem Patientenkreis eine im Verlauf der NNP-Infusion zunehmende metabolische Azidose.

Patienten mit bestimmten Vorerkrankungen -z. Bsp. Diabetes mellitus oder Leberschaden- entwickeln oftmals bei Perfusions-Insuffizienz

der Leber eine sich verstärkende metabolische Azidose. Fällt der arterielle pH unter 7.1, ist die Funktion der für die Umwandlung der Milchsäure in Bikarbonat verantwortlichen Leberenzyme gestört. Man nimmt an, daß die Leber in einer solchen Situation nicht nur unfähig ist Milchsäure zu metabolisieren, sondern daß sie selbst aktiv Laktat produziert. (49).

Nach der Theorie von V e s s e y et al. (52) reagiert NNP unter bestimmten Umständen mit den für den Laktat- und Vit. B₁₂-Metabolismus verantwortlichen Enzymen, was einerseits die Wirkungshemmung von NNP sowie andererseits die metabolische Azidose erklären würde.

c. G e h i r n

Aufgrund der geringen Hypoxietoleranz liegt die Hauptgefahr einer schweren hypoxischen Schädigung im Verlauf der kontrollierten Hypotension zweifellos beim Gehirn. Da das Gehirn zu den autoregulativen Organen gehört, kann es den Blutdruckabfall bis zu einem gewissen Grade über eine reflektorische Vasodilatation kompensieren. Die vasomotorischen Wirkungen werden hauptsächlich durch direkte Wirkung der Blutgase O₂ und CO₂ ausgelöst, wobei eine Herabsetzung des Sauerstoffpartialdruckes und eine Erhöhung des Kohlendioxyd-Partialdruckes zu einer Vasodilatation der Hirngefäße führen. Die größte Bedeutung für die cerebrale Autoregulation hat der arterielle P_{CO₂}.

Eine Steigerung des arteriellen P_{CO₂} um 1 mm Hg führt zu einer Zunahme der Hirndurchblutung um etwa 1 ml/100 g Hirnsubstanz/min. (47, 56).

Nach Untersuchungen von L a s s e n (31) bleibt die Hirndurchblutung relativ konstant bei einem mittleren arteriellen Druck im Bereich zwischen 60 und 150 mm Hg.

Fällt bzw. steigt der mittlere arterielle Druck über den jeweils "kritischen" Wert, ist die Änderung der Hirndurchblutung der Änderung des systemischen arteriellen Druckes proportional. Der autoregulative Bereich ist auch hier wahrscheinlich individuell verschieden und bis zu einem gewissen Grade altersabhängig. Ein weiterer sehr wichtiger Faktor ist der Zustand der cerebralen Gefäße; in Abhängigkeit von dem Grad und dem Ausmaß einer vorhandenen Sklerosierung kann die Fähigkeit zur Kompensierung einer Änderung des systemischen arteriellen Mitteldruckes mehr oder weniger stark eingeschränkt sein. Da die cerebrale Durchblutung vom Perfusionsdruck und dem cerebralen Gefäßwiderstand abhängig ist, ist bei arteriosklerotisch veränderten Gehirngefäßen ein höherer arterieller Druck notwendig als bei intakten Gefäßen.

Der untere "kritische" Wert, bis zu dem eine Autoregulation noch möglich ist, dürfte erreicht sein, wenn der mittlere arterielle Druck um etwa ein Drittel gefallen ist (12).

Die mittlere Stromstärke des Blutes für das erwachsene Gehirn liegt bei etwa 750 ml/min., also 14 - 15 % des HMV. Dies bedeutet eine Hirndurchblutung von 50 - 60 ml/100 g Hirnsubstanz /min.

Nach Untersuchungen von B o y s e n et al. (6) liegt der "kritische" unterste Wert der Hirndurchblutung für normothermische, normo- oder leicht hypokapnische Patienten in Halothan-Stickoxydul-Narkose bei 18 ml/100 g Hirnsubstanz/min., was einem Karotidendruck von 55 mm Hg oder mehr entsprach.

Nicht narkotisierte Patienten, bei denen eine Hypotension mittels Hexamethonium und Kopfhochlagerung durchgeführt wurde, zeigten erste hypoxisch bedingte Bewußtseinsänderungen in Form von Sehstörungen, Gähnen, Verwirrung etc., bei einer Hirndurchblu-

tung von 30 ml/100 g Hirnsubstanz/min.; hierbei ist interessant, daß hypoxische Symptome bei hypertonen Patienten früher, d. h. bei höheren Durchblutungswerten, auftraten als bei Normotonikern (13).

Die Bedeutung des P_{CO_2} für die cerebrale Autoregulation zeigt, daß die Kombination von Hypokapnie und arterieller Hypotension für die Hirndurchblutung äußerst nachteilig sein kann und vermieden werden sollte.

Eine Erhöhung des arteriellen P_{O_2} führt zu einer Verminderung der Hirndurchblutung durch Vasokonstriktion. So bewirkt die Inhalation von 100 % reinem Sauerstoff eine Reduzierung der Hirndurchblutung um etwa ein Fünftel. Fällt der arterielle P_{O_2} , führt die Dilatation der Hirngefäße zu einer Steigerung der cerebralen Durchblutung, wobei bei Inhalation von 10 % Sauerstoff die Hirndurchblutung um etwa 30 % ansteigt. Da die Hypotension eine deutliche Einschränkung der Lungenfunktion -vorwiegend über eine Vergrößerung des alveolären Totraumes- bewirkt (2), werden häufig hohe O_2 -Konzentrationen angeboten, was für die Hirndurchblutung nicht nützlich ist (11).

Komplikationen können insbesondere auch bei Durchführung der kontrollierten Hypotension bei erhöhtem intrakraniellen Druck (IKD) entstehen. Eine solche Erhöhung des IKD kann bedeuten, daß bereits durch eine relativ geringgradige Abnahme des systemischen arteriellen Druckes oder Zunahme des venösen Druckes die Hirndurchblutung des Patienten den "kritischen" Wert unterschreitet, wobei allerdings das Gehirn eine Änderung des IKD innerhalb eines gewissen Bereiches wahrscheinlich autoregativ kompensieren kann.

Untersuchungen über die Temperaturabhängigkeit von Hirndurchblutung und Sauerstoffbedarf ergaben einen linearen Zusammen-

hang. So führt eine Abnahme der Körpertemperatur um 10°C zu einer Reduzierung von Hirndurchblutung und Sauerstoffbedarf um 50 % (10).

Auch die Anaesthetica können neben einer indirekten Wirkung auf den arteriellen Druck eine direkte Wirkung auf das Gehirn haben. Halothan führt zu einer Steigerung der Hirndurchblutung über einen bisher noch nicht geklärten Mechanismus.

Der ursprünglich vertretenen Theorie einer direkt vasodilatierenden Wirkung des Halothans auf die Cerebralgefäße setzte Smith (48) die Theorie einer metabolischen Wirkung gegenüber. Die Arbeiten von Smith zeigten, daß sich die cerebrale arteriovenöse Sauerstoffdifferenz umgekehrt zu der durch Halothan erzeugten Narkose verhält, wobei sich der cerebralvenöse Sauerstoffgehalt - bei konstantem arteriellen Sauerstoffgehalt - direkt proportional zur Narkosetiefe zu ändern scheint. Nach Smith besteht die eigentliche Wirkung des Halothans in einer Verminderung des cerebralen Stoffwechsels und in einer Regulierung des cerebralvenösen Sauerstoffgehaltes zur Aufrechterhaltung einer genügenden Sauerstoffversorgung des Hirngewebes, während die Durchblutungssteigerung nach dieser Theorie eine passive Sekundärreaktion darstellt.

Eckenhoff et al. (8) verglich zwei ausgewählte Gruppen junger Patienten, von denen die eine Gruppe einer 90 minütigen Hypotension mit einem durchschnittlichen systolischen Druck von 63 mm Hg ausgesetzt war, mittels mehrerer psychometrischer Tests zur Feststellung minimaler Hirnschädigungen. Eindeutige Unterschiede zwischen beiden Gruppen waren nicht festzustellen.

Die von Rollason et al. (40) an 27 Patienten durchgeführten psychometrischen Tests führten zu einem ähnlichen Ergebnis. Die Patienten wurden in zwei Gruppen aufgeteilt, von

denen die eine einer kontrollierten Hypotension mit einem mittleren systolischen Druck von 66 mm Hg ausgesetzt wurde, während bei der zweiten Gruppe durch Gabe von Vasopressoren der mittlere systolische Druck bei 119 mm Hg lag. Die psychometrischen Tests ergaben auch hier keine signifikanten Unterschiede zwischen beiden Gruppen. R o l l a s o n und H o u g h (41) hatten 1960 allerdings zwei Patienten mit Persönlichkeitsveränderungen bei Untersuchungen an 40 älteren Patienten nach kontrollierter Hypotension beschrieben.

Die Angaben über thrombotische Cerebralschäden nach kontrollierter Hypotension sind sehr unterschiedlich. W a y und C l a r k e (53) meldeten einen letalen Ausgang aufgrund Thrombose der arteria cerebri media bei insgesamt fünfzig Fällen (2%).

Bei an 960 Patienten durchgeführten Hypotensionen sind laut G r a c e (20) nur 2 (0.2 %) Patienten aufgrund von Cerebralthrombosen gestorben. Bei einer weiteren Gruppe von 40 Patienten mit cerebraler Gefäßkrankung endeten allerdings 7.5 % letal.

L i t t l e (34) berichtete 29 (0.1 %) nicht letale und 18 (0.60 % der Serie, 18.8 % aller Todesfälle) letale Fälle als Folge von Cerebralthrombosen.

L i n a c r e (32) verzeichnete keine cerebralen Komplikationen bei insgesamt 1000 Patienten nach kontrollierter Hypotension.

Bei Auswertung der verschiedenen Untersuchungsergebnisse wird man den Schluß ziehen können, daß die Risiken einer Gehirnschädigung sehr gering sind, vorausgesetzt, Risikofaktoren wie erhöhter IKD, cerebrovaskuläre Vorerkrankungen etc., liegen nicht vor und die Indikationsstellung zur hypotensiven Anaesthesie wird genau beachtet.

d. H e r z / K r e i s l a u f

Die Koronardurchblutung kann ebenfalls über eine Änderung des Gefäßwiderstandes bei Änderungen des Perfusionsdruckes oder des myokardialen Metabolismus innerhalb eines gewissen Bereiches autoregulativ kompensiert werden. Bei höhergradigen Blutdrucksenkungen sinkt die Koronardurchblutung kontinuierlich druckabhängig ab. Der Sauerstoffverbrauch des Herzens hängt ab von der Arbeit des Myokards als einer Funktion von Auswurfleistung und Widerstand.

Eine Blutdrucksenkung um 25 % bewirkt eine Verminderung der Herzarbeit um 50 % (9).

Eine mäßige Blutdrucksenkung führt also zu einer Verbesserung der myokardialen Versorgungsbedingungen und zu einer Zunahme des Quotienten $\frac{\text{mittl. art. Druck}}{\text{Herzarbeit}}$, zumal verschiedene tierexperimentelle Untersuchungen wie auch Untersuchungen am Menschen eine Zunahme der Koronardurchblutung durch NNP zeigten (51).

Tierexperimentelle Untersuchungen an 7 Bastardhunden (23), bei denen der mittlere Aortendruck mittels NNP von 120 mm Hg innerhalb von 15 Minuten auf im Mittel 65 mm Hg gesenkt wurde (Dauer der Hypotension: 20 Minuten), ergaben eine Zunahme der Herzfrequenz von 76 auf 157 Schläge/min., was einer Steigerung um mehr als 100 % entspricht; das Herzschlagvolumen nahm signifikant um 36.4 % ab, hauptsächlich bedingt durch die Tachykardie. Das Herzminutenvolumen blieb während der Hypotension relativ konstant, was hauptsächlich auf die Frequenzsteigerung zurückzuführen sein dürfte. Die Koronardurchblutung stieg unter NNP-Infusion von 81 ml/min.x100 auf im Mittel 204 ml/min.x100 g an, was eine Zunahme um 152 % bedeutet. Diese erhebliche Steigerung der Koronardurchblutung war begleitet von einer Abnahme des Koronarwiderstandes um 75 % des Ausgangswertes. Die koronararteriovenöse Sauerstoffdifferenz fiel während der NNP-Hypotension um 7 Vol% (-47 %), von 14.7 Vol% auf

im Mittel 7.7 Vol%. Geringfügig fielen Zentraler Venendruck (-23.3 %) und Pulmonalarteriendruck (-12.5 %) ab, die mittleren Werte der Herzarbeit bewegten sich während der 20 minütigen NNP-induzierten Hypotension zwischen 60 % und 75 % der Ausgangswerte. Der Inotropieparameter $dp/dt \max.$ (linker Ventrikel) änderte sich nicht signifikant. Das endsystolische Ventrikelvolumen fiel auf 63 % des Ausgangswertes; der myokardiale Sauerstoffverbrauch blieb konstant. Die geringgradige Verminderung des Wirkungsgrades der Herzarbeit (-19 %) war nicht signifikant. NNP führte also bei diesen Untersuchungen zu einer ausgeprägten Luxusperfusion des Myokards. Die Abnahme des Base excess betrug nach 20 minütiger NNP-Hypotension 2.6 mval/l. Der Gesamtsauerstoffverbrauch änderte sich nicht signifikant.

Die Ergebnisse der experimentellen Untersuchungen Rows et al. (43) an 10 Bastardhunden entsprachen den Ergebnissen der Hess-Studie (23) nur zum Teil. Mittels NNP-Infusion wurde eine Senkung des mittleren arteriellen Blutdruckes von im Mittel 117 mm Hg auf im Mittel 108 mm Hg durchgeführt, also eine relativ geringe Senkung (-7.7 %) im Vergleich zu den Untersuchungen von Hess (-46 %). Die Bestimmung der Kreislaufparameter erfolgte hier ebenfalls während einer 20 Minuten aufrecht erhaltenen Hypotension. Die mittlere Pulsfrequenz stieg -entsprechend der vergleichsweise geringen Hypotension- nur um 16.9 % an, hier begleitet von einer Zunahme des Schlagvolumens um 8.3 %; dies führte zu einer signifikanten Erhöhung des HMV um 29.7 %. Die Koronardurchblutung erfuhr eine deutliche Steigerung um 52.6 %, begleitet von einer Reduzierung des Koronargefäßwiderstandes um 39.5 %. Die koronararteriovenöse Sauerstoffdifferenz fiel um 13.3 %, der Sauerstoffgehalt im Sinus coronarius nahm um 30 % zu. Der linksventrikuläre myokardiale Sauerstoffverbrauch erhöhte sich deutlich um 32 %. Der Abfall des Zen-

tralen Venendruckes (28.8 %) und des Pulmonalarteriendruckes (11.8) entsprachen qualitativ und quantitativ den Ergebnissen der Hess-Studie. Die Meßwerte der Herzarbeit ergaben jedoch hier eine Zunahme der linksventrikulären Arbeit um 17.6 % und der rechtsventrikulären Arbeit um 14.3 % im Mittel; die Steigerung der Herzarbeit trat hier jedoch hauptsächlich zu Beginn der NNP-Infusion auf, während sie im weiteren Verlauf der Hypotension zu den normalen Ausgangswerten vor der Hypotension zurückkehrte. Der Gesamtsauerstoffverbrauch änderte sich nicht signifikant (+5.6 %), die arteriovenöse Sauerstoffdifferenz verringerte sich um 17.9 %.

Die Untersuchungen von Hess und Rowe zeigen, daß sich die durch NNP induzierte Verminderung des Gefäßwiderstandes nicht nur auf das arterielle System des großen Kreislaufes beschränkt, sondern daß NNP auch an der Lunge, den Koronararterien und möglicherweise auch an den Venen relaxierende Wirkungen zeigt.

Trotz des unter NNP-induzierter Hypotension unveränderten (Hess) bzw. erhöhten (Rowe) myokardialen Sauerstoffverbrauches, nahm die koronararteriovenöse Sauerstoffdifferenz in beiden Untersuchungen zu bzw. stieg der Sauerstoffgehalt im Sinus coronarius an. Dies läßt den Schluß zu, daß in beiden Fällen die Oxygenierung des Myokards im Sinne einer Luxusperfusion verbessert wurde.

Bei den Versuchen von Hess (23) veränderte sich das Schlagvolumen unter NNP umgekehrt proportional zur Herzfrequenz. Ross und Cole (42) stellten bei tierexperimentellen Untersuchungen an Hunden ebenfalls eine Verminderung des Schlagvolumens in Abhängigkeit von der Herzfrequenz unter NNP-induzierter Hypotension fest. Eine Beziehung zwischen Herzfrequenz und infundierter NNP-Dosis konnte nicht beobachtet werden.

Die Änderung des Schlagvolumens unter NNP dürfte nach heutigen Erkenntnissen durch die Frequenzänderung bedingt sein und

durch Änderung der Inotropie.

Der fehlende Abfall des Schlagvolumens bei Rowe dürfte auf die nur geringgradige Blutdrucksenkung von 7.7 % und die dementsprechend geringe Frequenzsteigerung zurückzuführen sein.

Während bei Hess (23) keine Änderung des myokardialen Sauerstoffverbrauchs zu verzeichnen war, meldete Rowe (43) einen Anstieg um 32 %. Während Hess eine Verminderung der Herzarbeit verzeichnete, führte die bei Rowe aufgetretene Steigerung des HMV zu einer Steigerung der äußeren Herzarbeit. Der erhöhte myokardiale Sauerstoffverbrauch bei Rowe läßt sich erklären durch diese Steigerung der Herzarbeit bei gleichzeitiger Zunahme der Herzfrequenz und geringer Abnahme des systolischen Ventrikelvolumens.

Die hier angeführten Wirkungen von NNP auf die Koronardurchblutung und die myokardiale Sauerstoffversorgung lassen sich natürlich nicht ohne weiteres auf Patienten mit atherosklerotischen Koronargefäßveränderungen bzw. mit eingeschränkter Koronarreserve übertragen, da hier die Durchblutung des Myokards linear vom Perfusionsdruck abhängig ist.

Untersuchungen während NNP-induzierter Hypotension am Menschen zeigten ähnlich Herz-/Kreislauf-Wirkungen.

Bei 5 Patienten (Alter zwischen 23 und 45 Jahren) wurde im Rahmen von Mittelohr-Operationen während Lachgas/Halothan-Narkose mittels 0.005 %iger NNP-Infusion der mittlere arterielle Druck für 10 Minuten um 41 %, auf einen mittleren systolischen Druck von 60 mm Hg, gesenkt (55). Die Herzfrequenz stieg im Mittel um 23.9 % an, während das Schlagvolumen geringgradig um 7.2 % abfiel; auch hier kam es bei 4 der 5 Patienten -hauptsächlich durch die Tachykardie bedingt- zu einem Anstieg des Herzminutenvolumens,

bei 1 Patienten blieb das HMV unverändert; der mittlere Anstieg betrug 18 %. Die Berechnung der Änderung des peripheren Widerstandes aus Herzzeitvolumen und mittlerem arteriellen Druck ergab eine Verminderung um 50.5 %. Der Zentrale Venendruck fiel um 65.5 %. Alle Parameter kehrten nach Beendigung der NNP-Infusion schnell zu den Ausgangswerten zurück.

Bei weiteren Untersuchungen (30) stellte bei 7 Patienten (Gruppe 1) das "Clipping" eines intrakraniellen Aneurysmas die Indikation zur NNP-induzierten Hypotension dar (0.024 %ige Nipruss^R-Lösung). Bei weiteren 5 Patienten (Gruppe 2) erforderten die im Rahmen gefäßchirurgischer Eingriffe aufgetretenen Blutdruckspitzen deren Coupierung mittels NNP. - Der systolische Blutdruck in der Gruppe 1 wurde um durchschnittlich 46.5 %, von 125 mm Hg auf 67 mm Hg, gesenkt. Die Senkungsdauer lag zwischen 20 und 45 Minuten, im Mittel bei 26 Minuten. In der Gruppe 2 wurde der systolische Druck von im Mittel 262 mm Hg auf 186 mm Hg (-29 %) gesenkt. Die Dauer der Hypotension betrug hierbei im Mittel 2.5 Stunden.

Bei beiden Gruppen wurde der Sauerstoffanteil im Beatmungsgemisch auf mindestens 50 % erhöht.

Die Herzfrequenzsteigerung im Gesamtkollektiv von 93 auf 114 im Mittel (+22.5 %) war fast identisch mit den von Wildsmith (55) angegebenen Werten. Der Zentrale Venendruck fiel -trotz initial und intraoperativ ausgeglichener Volumenbilanz- in Gruppe 1 und 2 im Mittel um 41.5 %, in Gruppe 1, entsprechend der stärkeren Drucksenkung, um 66 %. Die eine halbe Stunde vor und nach der Hypotension ermittelten Blutgaswerte zeigten bei der Gruppe 1 ein Absinken des Standardbikarbonates von im Mittel 23.3 mval/l auf 20.7 mval/l (-11.2 %) und von 27.1 mval/l auf 24.7 mval/l (-8.8 %) bei der Gruppe 2, begleitet von einem deutlichen Abfall des pH im Gesamtkollektiv um im Mittel 0.07 mit einem Minimal-

wert von 7.31. Signifikante Änderungen bei PO_2 und PCO_2 zeigten sich nicht.

Bei neun weiteren neurochirurgischen Patienten, die wegen Aneurysmen oder Angiomen operiert wurden (29), lag die Dauer der NNP-induzierten Hypotension zwischen 30 und 80 Minuten, im Mittel bei 1 Stunde. Die Patienten erhielten eine leichte Halothan- N_2O - O_2 -Narkose (Halothan 0.3 - 0.5 %). Die Senkung des Blutdruckes wurde den Erfordernissen und dem Allgemeinzustand des Patienten angepasst, sie lag im Mittel bei etwa 38 % systolisch. Die während der Hypotension registrierte Herzfrequenzsteigerung von etwa 8 Schlägen/min. war im Vergleich zu anderen Untersuchungen sehr gering. Das Herzzeitvolumen wurde nur bei einem Patienten gemessen, wobei ein Anstieg unter NNP-Hypotension registriert wurde. Auch hier kam es wieder zu einem deutlichen Absinken des ZVD um im Mittel 55 %. Eine Tachyphylaxie wurde nicht beobachtet. Der Ausgangsblutdruck war bereits etwa 3 Minuten nach Beendigung der NNP-Zufuhr wieder erreicht.

Keine Veränderung des Herzzeitvolumens unter NNP-induzierter Hypotension wurde bei einer Studie an 16 weiteren Patienten im Verlaufe neurochirurgischer Operationen registriert (37), da es hier zu einer Verminderung des Schlagvolumens kam. Durch die kompensatorische Herzfrequenzsteigerung wurde das Herzminutenvolumen konstant gehalten. Zentraler Venendruck und Pulmonalarteriendruck fielen ab.

Die überwiegende Mehrzahl der während NNP-Hypotension durchgeführten Studien registriert keine signifikanten Veränderungen der Blutgase. Nach Untersuchungen von S t y l e s et al. (50) betrug die arterielle Sauerstoffsättigung während NNP-induzierter Hypotension 95 - 99 % der Ausgangskontrollwerte, bei unverändertem venösen pH.

Zur Therapie der frühen Stadien des akuten Myokardinfarktes ist NNP von F r a n c i o s a et al. (17) angewandt worden, wobei NNP allerdings so dosiert wurde, daß der Blutdruck nur wenig absank (30 - 150 μ g/min.). Bei 15 Patienten mit akutem Myokardinfarkt führte die vorsichtige NNP-Infusion zu einer im Mittel 50 %igen Verminderung des erhöhten linksventrikulären Füllungsdruckes bei unveränderter Herzfrequenz und nur geringgradiger Senkung des arteriellen Blutdruckes. Bei den Untersuchungen von Franciosa et al. konnte in einigen Fällen das Herzzeitvolumen -bei nur minimaler Senkung des Blutdruckes und bei Erhöhung des Schlagvolumens- gesteigert werden, was offenbar durch Verringerung des peripheren Widerstandes und damit Verminderung der Arbeitsleistung und des myokardialen Sauerstoffverbrauches bedingt war.

Bei 14 normotensiven Patienten mit chronischer Linksinsuffizienz, die auf Digitalis- und Diuretika-Therapie nicht ansprachen, infundierte G u i h a et al. (22) für die Dauer von 2 - 72 Stunden NNP. Auch hier wurde eine starke Verringerung des linksventrikulären Füllungsdruckes -bei Zunahme von Schlagvolumen und Herzzeitvolumen- registriert. Herzfrequenz, Blutdruck und peripherer Gefäßwiderstand waren vermindert. Lungen-Oedeme und Diaphoresis bildeten sich unter NNP-Infusion schnell zurück, ebenso das Auftreten ventrikulärer Arrhythmien. Die Steigerung der Nierenfunktion zeigte sich durch eine Zunahme von Diurese und Natriurese.

II. Eigene Untersuchungen und Ergebnisse

1. Patientengut und Methodik

Der Nachweis einer Leberschädigung als Folge einer durchgeführten Hypotension mit NNP ist, wie bereits angemerkt, bis heute nicht geführt. Gelegentlich berichtete Anstiege verschiedener Leberparameter (Transaminasen, alkalische Serumphosphatase) nach NNP-Infusionen ermöglichen nicht ohne weiteres die Feststellung eines Kausalzusammenhanges, da bei den einzelnen Untersuchungen u. a. eine grosse Schwankungsbreite des Hypotensionsgrades, der zugeführten NNP-Dosis, der durchgeführten Operationen sowie der angewandten prae- und postoperativen biochemischen Leberdiagnostik besteht.

An eine Untersuchung zum Nachweis einer möglichen lebertoxischen Wirkung von Natriumnitroprussid müssen folgende Forderungen gestellt werden:

1. der praeoperative anamnestiche, klinische und biochemische Ausschluß einer Leberschädigung,
2. eine einheitliche Narkosepraemedikation,
3. ein einheitlicher Hypotensionsgrad,
4. eine möglichst einheitliche Hypotensionsdauer,
5. eine einheitliche postoperative Leberdiagnostik,
6. die Berücksichtigung einer möglichen Verfälschung der Leberdiagnostik durch intraoperative Schädigung anderer Organe (Bsp.: Transaminasenanstieg nach ausgedehnten Muskel-läsionen).

Eine mögliche Schädigung der Leberzelle könnte durch die Ischaemie während der Hypotensionsphase oder aber durch toxische Wirkung von NNP bzw. dessen Metaboliten verursacht sein.

Die Diagnose einer solchen Schädigung ist möglich durch den Nachweis der Reduktion oder des Ausfalles leberspezifischer Stoffwechselleistungen sowie durch den Nachweis einer Schädigung und

Permeabilitätserhöhung der Zellmembranen in Form eines Anstiegs der Aktivität bestimmter zellständiger Enzyme.

Die Glutamat-Oxalacetat-Transaminase (GOT) ist in den Mitochondrien (40 - 60 %) und im Zytoplasma, die Glutamat-Pyruvat-Transaminase (GPT) im Zytoplasma der Leberzelle lokalisiert. Gamma-Glutamyl-Transpeptidase (Gamma-GT) und Alkalische Phosphatase (AP) haben ihren Sitz in den Mikrosomen.

Die Bestimmung der Thromboplastinzeit nach Quick stellt einen Suchtest für Störungen des exogenen Gerinnungssystems dar (Faktoren I, II, V, VII, X) und eignet sich zur Überprüfung der Syntheseleistung der Leber.

Bei der Auswahl der zu bestimmenden Enzyme war zu berücksichtigen, daß bei einem ungezielten Screening auf Leberschäden vor allem die Aktivitätsbestimmung von Serum-GOT, Serum-GPT und Serum-Gamma-GT angezeigt ist.

Die Bestimmung des DeRitis-Quotienten (SGOT/SGPT) dient der Differentialdiagnose akuter Leberschädigungen zu mit Transaminasenerhöhung einhergehenden Schädigungen anderer Organe.

Zur Untersuchung kamen insgesamt 37 Patienten, bei denen anlässlich intrakranieller Eingriffe (Craniotomien) eine kontrollierte Hypotension durchgeführt wurde. (Tab. 1)

Die Eingriffe wurden in der Neurochirurgischen Abteilung der Universitätskliniken Mainz in dem Zeitraum vom 28.07.1977 bis 09.02.1978 durchgeführt.

Die Patienten wurden in Gruppe I (18 Patienten) und Gruppe II (19 Patienten) aufgeteilt; bei Gruppe I wurde eine Hypotension mittels Natriumnitroprussid, bei Gruppe II eine Hypotension mittels Ethrane vorgenommen. Gruppe II diente als Kontrollgruppe.

Alle Patienten der Gruppe I und der Gruppe II erhielten eine

Neurolept-N₂O-O₂-Anaesthesie.

Die Diagnosen und Daten der Patienten sind in Tab. 1 und 2 zusammengefaßt.

Alle Patienten befanden sich in zumindest ausreichendem Allgemeinzustand; auffällige kardiale und pulmonale Dekompensationszeichen und Exsikkosezeichen bestanden nicht. Der Blutdruck lag bei allen Patienten präoperativ im Normbereich. Bei keinem Patienten ließ sich anamnestisch oder klinisch ein Leberschaden annehmen; SGOT, SGPT, AP, Gamma-GT, Serum-Bilirubin, Quick-Zeit und harnpflichtige Substanzen lagen präoperativ im Normbereich.

Zur Praemedikation wurden 0.5 mg Atropin i. m., 0.143 mg/kg Decadron^R i. m., 0.024 ml/kg Thalamonal^R i. m. oder 0.595 mg/kg Atosil^R i. m. und 0.956 mg/kg Dolantin^R i. m., verabreicht.

Die Intubation erfolgte unter Relaxation mit 1.2 mg/kg Succinylcholin i. v. und 0.156 mg/kg Diallylnortoxiferin (Alloferin^R) i. v.

Nach der Intubation wurden allen Patienten 4.2 mg/kg Trapanal^R i. v., 0.15 mg/kg Dehydrobenzperidol^R i. v. und 0.005 mg/kg Fentanyl^R i. v., gegeben und halbstündlich 40 % der Fentanylinitialdosis nachinjiziert.

Die Narkoseerhaltung erfolgte bei beiden Gruppen mittels N₂O/O₂ (bei Normotension 2:1, bei Hypotension 1:1) im halbgeschlossenen System bei kontrollierter Beatmung mit volumengesteuertem Respirator.

Die Patienten beider Gruppen wurden hyperventiliert; die praehypotensiven arteriellen CO₂-Spannungen lagen bei Gruppe I im Mittel bei 31.6 Torr, bei Gruppe II im Mittel bei 32.6 Torr.

Die Operation begann in Gruppe I 55 Minuten (± 11 Min.), in Gruppe II 49 Minuten (± 16 Min.) nach Narkosebeginn.

Tab. 1 Aufteilung des Patientengutes nach Diagnosen

Diagnosen	Gruppe I	Gruppe II
Meningeome	4	4
Glioblastome	2	3
Haemangiome	1	6
Aneurysmen	11	--
Astrocytome	--	2
Liquor-Fisteln	--	2
Orbita-Tumoren	--	2
Gesamt	18	19

Tab. 2 Daten ($\bar{x}$ und $s_{\bar{x}}$) der 2 Versuchsgruppen

Daten	Gruppe I	Gruppe II
Anzahl	18	19
Alter (Jahre)	45.6 ± 14.6	39.2 ± 15.5
Geschlecht ($\sigma : \varphi$)	7 : 11	11 : 8
Gewicht (kg)	68.7 ± 11.7	67.3 ± 17.8
Operationsdauer (min.)	268.5 ± 103.3	266.0 ± 101.9
Hypotensionsdauer (min.)	87.2 ± 25.7	81.3 ± 55.7
Narkoseart	NLA, N ₂ O/O ₂	NLA, N ₂ O/O ₂
$\bar{x}$: Mittelwert $s_{\bar{x}}$: Standardabweichung		

Die Hypotension begann in Gruppe I 69 Minuten (± 19 Min.), in Gruppe II 31 Minuten (± 15 Min.) nach Operationsbeginn.

Die kontinuierliche, intraoperative Überwachung der Herzfunktion erfolgte durch kombiniertes EKG-Herzfrequenz-Monitoring; die Ableitung erfolgte über Brustwandelektroden, wobei das EKG auf einem Großbildoszilloskop dargestellt wurde, während die Herzfrequenz auf einem Frequenzanzeigergerät ablesbar war.

Die blutige Messung des systolischen und diastolischen arteriellen Druckes erfolgte fortlaufend mittels HELLIGE-Elektromanometer⁺ bei in der a. radialis liegendem Statham-Element⁺⁺; der arterielle Mitteldruck war jederzeit durch einfaches Umschalten des Elektromanometers abzulesen.

Die ebenfalls fortlaufende Temperaturkontrolle erfolgte über ein im Rectum liegendes Thermoelement⁺⁺⁺, wobei die Temperatur auf einem Temperaturanzeigergerät dargestellt wurde.

Die CO₂-Konzentration der Expirationsluft wurde kontinuierlich mittels Ultrarot-Absorptionsschreiber⁺⁺⁺⁺ gemessen.

10 Minuten vor Beginn der Hypotension wurden erstmalig SGOT, SGPT, AP, Gamma-GT, Gesamtbilirubin i. S. und Quick-Wert bestimmt.

SGOT, SGPT, AP, Gamma-GT und Gesamtbilirubin i. S. wurden dann erneut jeweils 6 Std., 20 Std., 34 Std. und 48 Std. nach Beendigung der Hypotension bestimmt, während der Quick-Wert 6 Std. und 20 Std. nach Hypotensionsende gemessen wurde.

Die Blutentnahme zur Bestimmung von SGOT, SGPT, AP, Gamma-GT, Gesamtbilirubin i. S. und Quick-Wert erfolgte aus dem venösen System.

⁺HELLIGE-Elektromanometer Ma-88 G, F. Hellige & Co., GmbH, Freiburg

⁺⁺Statham Strain Gage Transducer P 23 Db

⁺⁺⁺Thermistor-Sonde, Typ 409, Yellow Spring Instrument & Co., Ohio

⁺⁺⁺⁺Ultrarot-Absorptionsschreiber, Typ Uras 4, Hartmann & Braun AG, Frankfurt/M.

Zur Prüfung der registrierten Kreislauf- und Leberparameter auf signifikante Änderung innerhalb der einzelnen Gruppen wurde der t-Test für verbundene Stichproben angewandt.

Zum Vergleich der Gruppen und zur Prüfung auf signifikante Unterschiede bezüglich der registrierten Parameter zwischen beiden Gruppen wurde der t-Test für unverbundene Stichproben angewandt.

Bei Gruppe I wurde durch Zusatz von 50 mg Natriumnitroprussid zu einer 5 %igen Glucoselösung eine 0.1 %ige Infusionslösung hergestellt (1 mg NNP in 1 ml Glucoselösung 5 %ig), so daß 1 ml der Infusionslösung 1 mg NNP-Wirkstoff enthielt.

Um einen gleichmäßigen Wirkspiegel zu gewährleisten, erfolgte die Applikation der Infusionslösung über eine Infusionspumpe⁺.

Die Äthrane-Zufuhr bei Gruppe II erfolgte ebenso wie die Lachgas-Zufuhr über einen Dräger-Narkosespiromaten 650⁺⁺.

Vor Beginn der eigentlichen Hypotension wurde bei beiden Gruppen besonderer Wert auf gute Relaxation, stabile Kreislauf- und Ventilationsverhältnisse sowie ausreichende Analgesie gelegt.

Die Dosierung der Zufuhr von Äthrane bzw. Natriumnitroprussid richtete sich nach dem erzielten Blutdruckeffekt.

Abhängig von der klinischen Situation wurden Elektrolytlösungen, Plasmaexpander oder Vollblut gegeben, wobei ein intraoperativer Blutverlust von weniger als 1500 ml in der Regel durch Plasmaexpander (Plasma Protein Lösung human), von mehr als 1500 ml durch Vollblut ersetzt wurde.

⁺Perfusor V, B. Braun, Melsungen, Type 871162

⁺⁺Dräger-Narkosespiromat 650, Drägerwerk, Lübeck

2. Ergebnisse

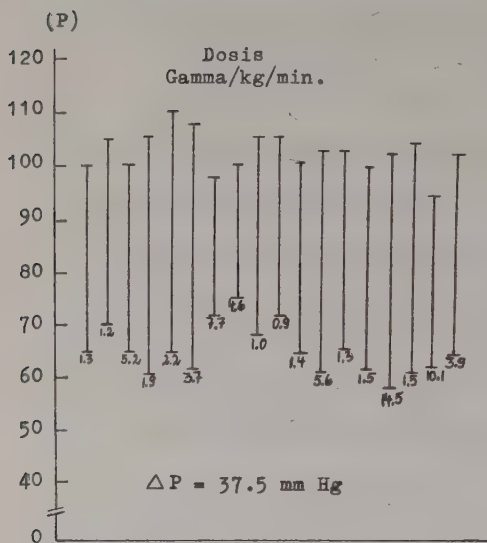
Bei allen Patienten war es sowohl durch Éthrane wie auch durch Natriumnitroprussid möglich, den Blutdruck auf den im jeweiligen Einzelfall. gewünschten Wert zu senken.

Bei G r u p p e I führte die der eigentlichen NNP-induzierten Hypotension vorausgehende Neurolept-N₂O-O₂-Anaesthesie bereits zu einem Abfall des arteriellen Mitteldruckes von 102.5 mm Hg (± 3.5 mm Hg) auf 92.0 mm Hg (± 6.0 mm Hg). Unter Infundierung von NNP wurde der arterielle Mitteldruck von 92.0 mm Hg (± 6.0 mm Hg) auf 65.0 mm Hg (± 4.5 mm Hg) gesenkt, was einer Abnahme von im Mittel 36.6 % (± 4.5 %) gegenüber dem praeoperativen Ausgangswert entspricht. (Abb. 2)

Die Dauer der Senkung betrug im Mittel 87.2 Min. (± 25.7 Min.); die zur Senkung des Blutdruckes auf das gewünschte Niveau benötigten Natriumnitroprussidmengen lagen zwischen 0.89 Gamma/kg/min. und max. 14.51 Gamma/kg/min., wobei die Gesamtdosis -in Abhängigkeit von der Hypotensionsdauer- zwischen 4.0 mg und 96.0 mg (im Mittel: 30.2 mg) betrug. Der Mittelwert lag bei 3.86 Gamma/kg/min. (± 3.70 Gamma/kg/min.). (Tab. 3)

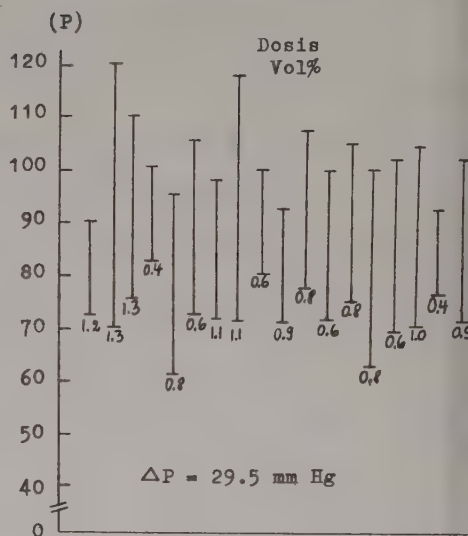
Bei G r u p p e II kam es unter der Neurolept-N₂O-O₂-Anaesthesie zu einem Abfall des arteriellen Mitteldruckes von 102.0 mm Hg (± 8.0 mm Hg) auf 93.0 mm Hg (± 7.0 mm Hg). Unter Éthrane-Zufuhr wurde der arterielle Mitteldruck von 93.0 mm Hg (± 7.0 mm Hg) auf 72.5 mm Hg (± 5.0 mm Hg) gesenkt, was einer Abnahme von im Mittel 28,9 % (± 4.9 %) gegenüber dem praeoperativen Ausgangswert entspricht. (Abb. 3)

Abb. 2 Erreichte Blutdruckwerte
bei Gruppe I (NNP)



(P): art. Mitteldruck in mm Hg
 ΔP : art. Mitteldruckdifferenz

Abb. 3 Erreichte Blutdruckwerte
bei Gruppe II (Ethrane)



(P): art. Mitteldruck in mm Hg
 ΔP : art. Mitteldruckdifferenz

Die zur Erreichung und Erhaltung des gewünschten Blutdrucklevels benötigten Ethrane-Konzentrationen lagen bei Gruppe II zwischen 0.1 Vol% und 3.0 Vol%, im Mittel bei 0.85 Vol% ($\pm 0.36 \text{ Vol\%}$). (Tab. 3)

Die Senkungsdauer betrug bei diesem Kollektiv im Mittel 81.3 Min.

($\pm 55.7 \text{ Min.}$).

Tab. 3 NNP- und Ethrane-Dosierung zur kontrollierten Hypotension

Gruppe I NNP	Fall	Dosis		Gruppe II Ethane	Fall	Konzentration Vol%
		Gesamt (mg)	Gamma/kg/min			
	1	10.8	1.32		1	(K) 1.16 0.6-3.0
	2	21.0	1.16		2	(K) 1.3 0.4-2.5
	3	29.8	5.17		3	(K) 1.3 1.0-1.5
	4	46.0	1.90		4	(K) 0.4 0.3-0.6
	5	4.0	2.22		5	(K) 0.75 0.5-1.0
	6	35.0	3.75		6	(K) 0.6 0.1-1.0
	7	30.0	7.66		7	(K) 1.1 0.6-2.0
	8	28.0	4.57		8	(K) 1.1 0.4-2.0
	9	5.0	1.00		9	(K) 0.55 0.2-1.1
	10	6.5	0.89		10	(K) 0.9 0.4-1.5
	11	17.0	1.43		11	(K) 0.8 0.4-1.5
	12	37.0	5.61		12	(K) 0.62 0.3-1.0
	13	30.0	1.35		13	(K) 0.8 0.4-1.5
	14	8.0	1.46		14	(K) 0.8 0.4-1.6
	15	91.0	14.51		15	(K) 0.6 0.2-1.0
	16	18.0	1.54		16	(K) 1.0
	17	96.0	10.11		17	(K) 0.4
	18	30.0	3.90		18	(K) 0.9 0.3-2.0
					19	(K) 1.0 0.6-1.5
	$\bar{x}$:	30.2	3.86		$\bar{x}$:	0.85
	$s_{\bar{x}}$:	± 26.0	± 3.70		$s_{\bar{x}}$:	± 0.36

(K): mittl. Konzentration; $\bar{x}$: Mittelwerte; $s_{\bar{x}}$: Standardabweichungen.

Tab. 4 Änderungen von arteriellem Mitteldruck und Herzfrequenz beider Patientengruppen.

Gruppe I	Fall	Herzfrequenz und art. Mitteldruck (mm Hg)				Änderung T1 zu K1 in %
		K1	K2	T1	K3	
P	1	100.0	85.0	65.0	92.5	- 35.0
HF		72	64	64	74	- 11.2
P	2	105.0	85.0	70.0	102.5	- 33.3
HF		94	94	92	96	- 2.1
P	3	100.0	90.0	65.0	92.5	- 35.0
HF		80	80	79	60	- 1.3
P	4	105.0	97.5	60.5	100.0	- 42.4
HF		70	64	67	70	- 3.9
P	5	110.0	105.0	64.5	115.0	- 41.3
HF		80	78	82	74	+ 2.4
P	6	107.5	87.5	61.5	90.0	- 42.6
HF		80	94	73	84	- 9.0
P	7	97.5	90.0	71.5	90.0	- 26.5
HF		80	66	78	80	- 1.9
P	8	100.0	90.0	75.0	90.0	- 25.0
HF		68	66	64	60	- 5.9
P	9	105.0	95.0	68.0	105.0	- 33.1
HF		80	76	80	84	- 0.1
P	10	105.0	85.0	71.5	95.0	- 31.9
HF		78	70	71	80	- 9.6
P	11	100.0	85.0	64.5	80.0	- 35.5
HF		68	76	79	66	+ 16.2
P	12	102.5	95.0	60.5	85.0	- 41.0
HF		80	76	78	74	- 2.5
P	13	102.5	92.5	65.5	95.5	- 36.1
HF		77	76	81	73	+ 5.2
P	14	100.0	87.5	62.0	82.5	- 38.0
HF		86	86	77	60	- 10.2
P	15	102.5	95.0	58.5	90.0	- 42.9
HF		82	80	111	84	+ 35.4
P	16	105.0	105.0	62.0	110.0	- 41.0
HF		66	68	85	58	+ 28.8
P	17	95.0	92.5	63.0	92.5	- 33.7
HF		76	76	103	70	+ 35.5
P	18	102.5	92.0	64.0	95.0	- 37.6
HF		73	74	77	75	+ 5.5
$\bar{x}$ P		102.5	92.0	65.0	90.5	- 36.6
$s_{\bar{x}}$ P		± 3.5	± 6.0	± 4.5	± 10.0	
$\bar{x}$ HF		77	76	80	73	+ 3.9
$s_{\bar{x}}$ HF		± 7	± 9	± 12	± 10	

Abb. 4 a

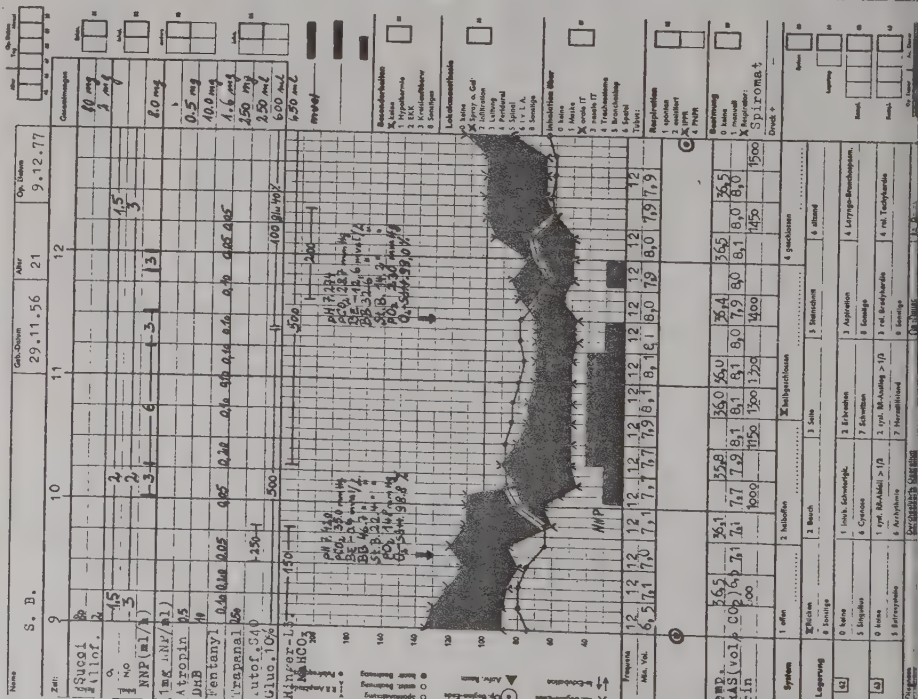
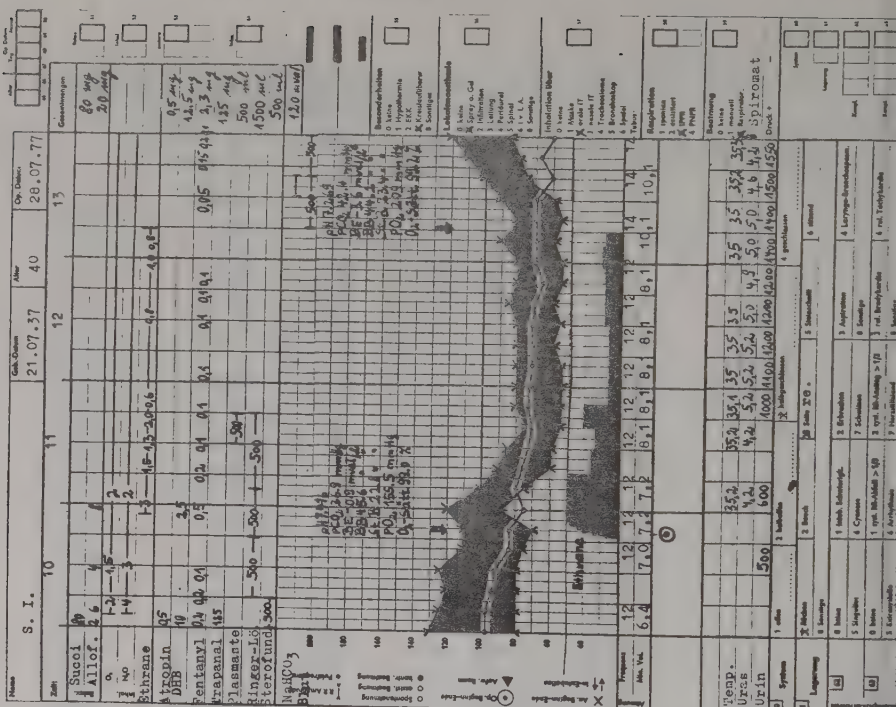


Abb. 4 b



Bei den meisten Patienten der Gruppe I führte die rasche Initialapplikation von 20 - 60 μ g Natriumnitroprussid zu einer deutlichen Senkung des Blutdruckes; 1 - 3 Min. nach Beginn der NNP-Zufuhr war in allen Fällen der angestrebte Blutdrucklevel erreicht.

Die anfänglich auftretenden Blutdruckschwankungen gingen nach Einstellen der Erhaltungsdosis deutlich zurück, wobei auch weiterhin jede Änderung der infundierten Dosis zu einer prompten Blutdruckreaktion führte.

Nach Beendigung der NNP-Zufuhr kehrte der Blutdruck sehr schnell zu dem Ausgangsniveau zurück; in der Regel war nach maximal 4 - 5 Min. der Ausgangswert wieder erreicht. Die Entwicklung einer Tachyphylaxie war bei diesem Kollektiv nicht zu beobachten.

Während der Drucksenkung kam es bei der Gruppe I zu einem Anstieg der Herzfrequenz um durchschnittlich 4 Schläge/min. (+5.3 %), wobei Frequenzen von 140 bei keinem Patienten überschritten wurden. (Tab. 4)

Nach Absetzung von Natriumnitroprussid kehrte der Puls sehr schnell zu dem praehypotensiven Wert zurück.

Die Urinproduktion war bei allen Patienten ausreichend, bei einigen Patienten allerdings deutlich vermindert, kam aber bei Rückkehr zum Normaldruck sofort wieder in Gang.

Die beim NNP-Kollektiv unmittelbar vor Beginn der Hypotension und im Schnitt 140 Minuten später erstellten Blutgasanalysen zeigten eine signifikante Abnahme ($p < 0.05$) des pH-Wertes von 7.448 (± 0.036) auf 7.406 (± 0.088), für die hauptsächlich das Absinken des Standardbikarbonates von 21.7 mval/l auf 19.4 mval/l verantwortlich war. PO_2 und PCO_2 waren auffallend stabil und zeigten keine signifikanten Änderungen. (Abb. 5 a)

Bei der Gruppe II waren zur Drucksenkung auf einen arteriellen Mitteldruck von 73.5 mm Hg Anfangsdosen von bis zu 3.0 Vol% Éthrane nötig; als Erhaltungsdosis genügten in der Regel Konzentrationen von weniger als 1.0 Vol%.

Das angestrebte Blutdruckniveau war bei den angewandten Konzentrationen nach spätestens 15 Minuten erreicht. Die Rückkehr zum Ausgangsniveau nach Beendigung der Éthrane-Zufuhr war im Vergleich zur NNP-Gruppe deutlich verzögert.

Auffallend war die große Blutdruck- und Herzfrequenzstabilität während der Éthrane-Hypotension. Schwankungen dieser Parameter, wie sie bei der NNP-Gruppe vor allem initial auftraten, waren hier deutlich geringer.

Die Entwicklung einer Tachyphylaxie wurde hier ebensowenig beobachtet wie bei der NNP-Gruppe.

Die von K l o s e et al. (28) beobachtete Tachykardie bei Kindern während Éthrane-Anaesthesie trat bei unseren erwachsenen Patienten in keinem Falle auf. Bereits kurze Zeit nach Zufuhr von Éthrane kam es bei neun Patienten zu einer geringgradigen Steigerung der Herzfrequenz um durchschnittlich 8 Schläge/min. (+11 %), die im Schnitt 9 Minuten anhielt und dann auf das Niveau vor der Éthrane-Zufuhr zurückfiel oder sogar noch etwas darunter blieb. Bei den übrigen Patienten konnte eine solche initiale Herzfrequenzsteigerung nicht registriert werden. Insgesamt trat eine signifikante Herzfrequenzänderung während der Drucksenkung mittels Éthrane nicht auf; die Herzfrequenz von im Mittel 73 Schlägen/min. während der Blutdrucksenkung entsprach dem praehypotensiven Wert von im Mittel 74 Schlägen/min. und erwies sich somit als äußerst stabil. Allerdings war auffällig, daß bei höheren Éthrane-Konzentrationen die Herzfrequenz mäßig abnahm, während niedrige Konzentrationen zu keiner auffälligen Herzfrequenzänderung führten.

Quantitative Unterschiede in der Urinausscheidung zur Gruppe I bestanden nicht.

Bei der Gruppe II wurden Blutgasanalysen ebenfalls unmittelbar vor Beginn der Hypotension und im Schnitt 110 Minuten später erstellt; auch hier zeigte sich eine signifikante Abnahme ($p < 0.05$) des pH-Wertes von 7.468 (± 0.041) auf 7.431 (± 0.062), für die ebenso wie bei Gruppe I im wesentlichen das Absinken des Standardbicarbonates von durchschnittlich 23.4 mval/l auf 20.5 mval/l verantwortlich war. PO_2 und PCO_2 waren ebenfalls auffallend stabil und zeigten keine signifikanten Änderungen. (Abb. 5 b)

Abb. 4 a + b Verlauf des art. Mitteldruckes (Abb. 4 a) und der Herzfrequenz (Abb. 4 b) 45 Min. vor (K1), unmittelbar vor (K2) und während (T1) der Hypotension mit NNP und Éthrane.

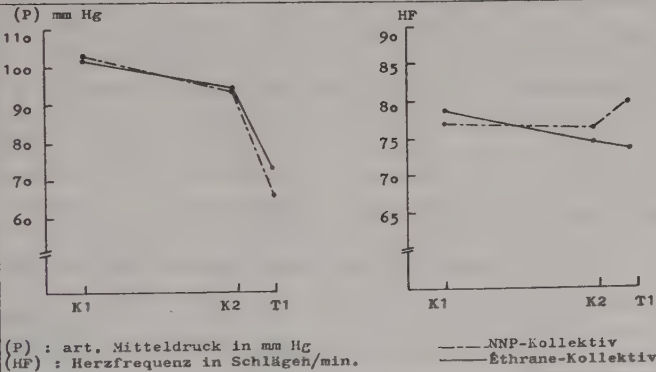
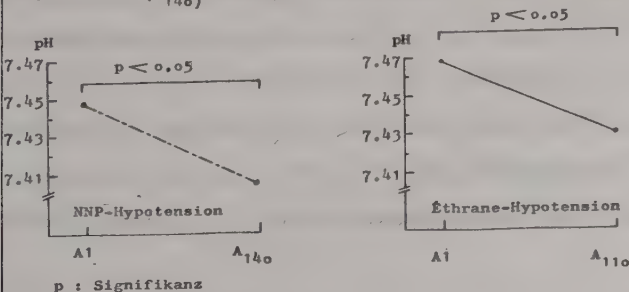


Abb. 5 a + b pH-Werte unmittelbar vor (A1) und 110 Min. (A₁₁₀) bzw. 140 Min. (A₁₄₀) nach Hypotensionsbeginn.



Die bei allen Patienten 10 Minuten vor Beginn der Blutdrucksenkung bestimmten Leberwerte (Alkalische Phosphatase, Gamma-Glutamy-Transpeptidase, Serum-Glutamat-Oxalacetat-Transaminase, Serum-Glutamat-Pyruvat-Transaminase, Gesamtbilirubin im Serum, Quick-Wert) dienten als Ausgangswerte bei der weiteren Verlaufsbeobachtung dieser Parameter. Bei allen zur Auswertung gelangten Patienten befanden sich diese Werte im Normbereich.

S G O T

Die Bestimmung der SGOT 6 Stunden nach Beendigung der Hypotension ($x + 6$ Std.) zeigte bei Gruppe I einen signifikanten Anstieg ($p < 0.01$) um 56.4 % (± 37.9 %), von 11.0 mU/ml auf 17.2 mU/ml. Zum Zeitpunkt $x + 20$ Std. betrug die Aktivität 15.7 mU/ml (± 6.13 mU/ml) und stieg weiter an bis auf 16.0 mU/ml (± 6.97 mU/ml) 34 Stunden nach Beendigung der Hypotension. Der $x + 48$ Std.-Wert lag mit 13.8 mU/ml (± 4.17 mU/ml) immer noch signifikant ($p < 0.01$) über dem Ausgangswert, zeigte allerdings deutlich abfallende Tendenz. Der Anstieg der SGOT bei Gruppe I bewegte sich somit innerhalb der Normgrenzen; lediglich bei vier Patienten lagen die Werte geringfügig oberhalb der Norm (maximal 38 mU/ml), wobei allerdings der $x + 48$ Std.-Wert nur noch bei einem Patienten mit 24 mU/ml gering erhöht war. Bei einem Patienten konnte kein Anstieg registriert werden, bei einem weiteren Patienten kam es zu einem Abfall. (Abb. 7)

Bei Gruppe II stieg die SGOT-Aktivität signifikant ($p < 0.01$) von 11.1 mU/ml (± 2.74 mU/ml) auf 14.1 mU/ml (± 5.1 mU/ml) zum Zeitpunkt $x + 6$ Std., was einer Steigerung um 27 % entspricht. Das Maximum wurde 20 Stunden nach Beendigung der Hypotension mit 14.6 mU/ml (± 6.47 mU/ml) erreicht (+31.5 %). Zum Zeitpunkt $x + 34$ Std. zeigte die SGOT-Aktivität bei Gruppe II mit einem mittleren Wert

von 14.3 mU/ml (± 7.89 mU/ml) bereits wieder abfallende Tendenz. 48 Stunden nach Beendigung der Blutdrucksenkung lag der Mittelwert bei 13.3 mU/ml (± 4.65 mU/ml), zeigte also weiter abfallende Tendenz in Richtung Ausgangswert.

Der Anstieg der SGOT-Aktivität bei Gruppe II bewegte sich ebenfalls überwiegend innerhalb der Normgrenzen; lediglich bei zwei Patienten dieser Gruppe kam es zu einem zwischenzeitlichen Anstieg bis auf maximal 40.0 mU/ml mit deutlich abfallender Tendenz zum Zeitpunkt x + 48 Std. Der x + 48 Std.-Wert war lediglich bei einem Patienten noch geringgradig erhöht (26.3 mU/ml). Bei drei Patienten wurde kein Anstieg registriert. (Abb. 8)

SGPT

Die SGPT-Aktivität zeigte bei Gruppe I zum Zeitpunkt x + 6 Std. einen Anstieg von 14.4 mU/ml (± 5.62 mU/ml) auf 17.0 mU/ml (± 9.75 mU/ml). 20 Stunden nach Hypotensionsende wurde mit 19.9 mU/ml (± 10.9 mU/ml) das Aktivitätsmaximum erreicht, was einem signifikanten ($p < 0.05$) Ansteigen um 38.2 % entspricht. Nach 14 weiteren Stunden betrug die Aktivität 19.2 mU/ml (± 9.54 mU/ml), was keine signifikante Änderung gegenüber dem 20 Std.-Wert bedeutet ($p > 0.05$). Auch zum Zeitpunkt x + 48 Std. war die Aktivität gegenüber dem Ausgangswert noch signifikant erhöht ($p < 0.05$), ohne daß sich abfallende Tendenz zeigte.

Der Anstieg bewegte sich mit Ausnahme von zwei Patienten innerhalb der Normgrenzen; bei zwei Patienten der Gruppe I stieg die Aktivität der SGPT zwischenzeitlich bis auf maximal 56.0 mU/ml an. Zum Zeitpunkt x + 48 Std. lag der Wert lediglich noch bei einem Patienten mit 56.0 mU/ml über der oberen Normgrenze. Bei zwei Patienten konnte kein Anstieg registriert werden. (Abb. 9)

Bei Gruppe II war ein Anstieg von 18.3 mU/ml (± 5.95 mU/ml) auf 18.9 mU/ml (± 7.6 mU/ml) zum Zeitpunkt $x + 6$ Std. zu verzeichnen, der sich jedoch als nicht signifikant ($p > 0.05$) erwies. Der $x + 20$ Std.-Wert von 19.9 mU/ml (± 7.21 mU/ml) entsprach dem $x + 34$ Std.-Wert von 19.6 mU/ml (± 11.4 mU/ml). Das Aktivitätsmaximum wurde 48 Stunden nach Beendigung der Blutdrucksenkung mit 21.3 mU/ml (± 6.75 mU/ml) erreicht. Der Anstieg der Aktivität der SGPT war jedoch zu keinem Zeitpunkt signifikant. ($p > 0.05$).

Bei einem Patienten stieg die Aktivität bis auf maximal 48.0 mU/ml an und lag auch 48 Stunden nach Beendigung der Blutdrucksenkung mit 36.0 mU/ml noch deutlich über der Norm. Der Aktivitätsanstieg bei den übrigen Patienten lag innerhalb der Normgrenzen; bei vier Patienten kam es nicht zu einem Aktivitätsanstieg. (Abb. 10)

SGOT/SGPT

Bei Gruppe I lag der DeRitis-Quotient zum Zeitpunkt $x + 6$ Std. bei 1.16 (± 0.34), was eine signifikante Erhöhung ($p < 0.01$) um 0.38 bedeutete. Der $x + 20$ Std.-Wert lag bei 0.93 (± 0.33) und zeigte auch 34 Stunden nach Hypotensionsende mit 0.96 (± 0.41) keine signifikante Änderung. Zum Zeitpunkt $x + 48$ Std. war mit 0.84 (± 0.34) der Ausgangswert fast wieder erreicht. Bei zwei Patienten zeigte sich eine Verringerung des DeRitis-Quotienten. (Abb. 11)

Bei Gruppe II war zum Zeitpunkt $x + 6$ Std. ein Anstieg des DeRitis-Quotienten um 0.14 zu verzeichnen, der sich jedoch als nicht signifikant ($p > 0.05$) erwies. Der $x + 20$ Std.-Wert von 0.73 (± 0.34) entsprach dem 34 Stunden nach Hypotensionsende gemessenen Wert (0.7 ± 0.2), was eine signifikante Erhöhung ($p < 0.05$) gegenüber dem Ausgangswert von 0.61 bedeutete. Zum Zeitpunkt $x + 48$ Std. war mit einem Wert von 0.62 (± 0.26) das Ausgangsniveau fast wieder erreicht.

Bei vier Patienten kam es zu einer Verringerung des DeRitis-Quotienten. (Abb. 12)

A P

Die AP zeigte bei G r u p p e I, im Gegensatz zu den Transaminasen SGOT und SGPT, einen deutlichen postoperativen Abfall. Bereits der $x + 6$ Std.-Wert lag mit 84.4 mU/ml ($\pm 31.42 \text{ mU/ml}$) um 6.4 mU/ml niedriger als der Ausgangswert von 90.8 mU/ml ($\pm 32.13 \text{ mU/ml}$).

14 Stunden später wurde eine mittlere Aktivität von 78.1 mU/ml ($\pm 25.6 \text{ mU/ml}$) gemessen. Das Minimum wurde mit 71.0 mU/ml ($\pm 22.47 \text{ mU/ml}$) 34 Stunden nach Hypotensionsende erreicht, was eine signifikante Aktivitätsabnahme gegenüber dem Ausgangswert bedeutet ($p < 0.05$). Der $x + 48$ Std.-Wert war mit 75.5 mU/ml ($\pm 23.18 \text{ mU/ml}$) -bei allerdings steigender Tendenz- gegenüber dem Ausgangswert noch deutlich vermindert.

Bei einem Patienten kam es zu einem geringen Aktivitätsanstieg; die Änderungen lagen bei allen Patienten der Gruppe I innerhalb der Normgrenzen. (Abb. 13)

Bei G r u p p e II zeigte sich 6 Stunden nach Hypotensionsende mit einer Aktivität der AP von 88.0 mU/ml ($\pm 39.0 \text{ mU/ml}$) noch kein Aktivitätsabfall gegenüber dem Ausgangswert ($86.9 \text{ mU/ml} \pm 35.42 \text{ mU/ml}$). Der $x + 20$ Std.-Wert zeigte mit 83.5 mU/ml ($\pm 27.15 \text{ mU/ml}$) allerdings fallende Tendenz. Das Aktivitätsminimum wurde hier, im Gegensatz zu Gruppe I, mit 80.9 mU/ml ($\pm 30.15 \text{ mU/ml}$) erst 34 Stunden nach Beendigung der Blutdrucksenkung registriert. Zum Zeitpunkt $x + 48$ Std. war das Ausgangsniveau wieder erreicht bzw. sogar leicht überschritten ($88.7 \text{ mU/ml} \pm 34.83 \text{ mU/ml}$).

Bei zwei Patienten der Gruppe II zeigte sich keine Aktivitätsänderung, bei drei weiteren Patienten kam es zu einem geringgradigen Aktivitätsanstieg. Auch hier bewegten sich die Aktivitätsänderungen bei allen Patienten innerhalb des Normbereiches. Die registrierte Akti-

vitätsabnahme bei Gruppe II erwies sich im t-Test jedoch als nicht signifikant ($p > 0.05$). (Abb. 14)

G a m m a - G T

Die 6 Stunden nach Hypotensionsende bei Gruppe I gemessene Aktivität der Gamma-GT entsprach mit 18.0 mU/ml (± 6.66 mU/ml) der Ausgangsaktivität von 18.3 mU/ml (± 7.18 mU/ml). Zum Zeitpunkt x + 30 Std. zeigte sich ein signifikanter Anstieg ($p < 0.05$) auf 25.0 mU/ml (± 13.65 mU/ml); 34 Stunden nach Ende der Blutdrucksenkung zeigte sich mit einer mittleren Aktivität von 22.6 mU/ml (± 14.87 mU/ml) keine signifikante Änderung ($p > 0.05$) gegenüber dem vorherigen Wert. Das Maximum wurde zum Zeitpunkt x + 48 Std. mit einer Aktivität von 27.7 mU/ml (± 17.7 mU/ml) bestimmt, was einen signifikanten Anstieg ($p < 0.001$) gegenüber dem x + 34 Std.-Wert bedeutet.

Bei drei Patienten der Gruppe I war die Gamma-GT-Aktivität 48 Stunden nach Hypotensionsende mit Maximalwerten von 90.0 mU/ml noch deutlich erhöht; bei fünf Patienten zeigte sich kein Aktivitätsanstieg. (Abb. 15)

Bei Gruppe II zeigte sich sowohl zum Zeitpunkt x + 6 Std. (18.2 mU/ml $\pm$ 9.67 mU/ml) als auch zum Zeitpunkt x + 20 Std. (18.1 mU/ml $\pm$ 5.32 mU/ml) keine signifikante Änderung gegenüber dem Ausgangswert von 18.7 mU/ml (± 7.53 mU/ml). Der x + 34 Std.-Wert zeigte mit einer mittleren Aktivität von 20.7 mU/ml (± 9.77 mU/ml) allerdings einen signifikanten Anstieg ($p < 0.001$) gegenüber dem Ausgangswert. Im Gegensatz zur Gruppe I war hier nach 48 Stunden der Ausgangswert wieder erreicht bzw. sogar leicht unterschritten (17.3 mU/ml $\pm$ 6.84 mU/ml).

Bei zwei Patienten der Gruppe II stieg die Aktivität der Gamma-GT zwischenzeitlich auf maximal 39.0 mU/ml an; 48 Stunden nach Ende der Blutdrucksenkung lagen alle Werte innerhalb der Normgrenzen.

Vier Patienten zeigten keine Aktivitätserhöhung. (Abb. 16)

G e s a m t - B i l i r u b i n im Serum

Das Gesamtbilirubin im Serum zeigte bei G r u p p e I zum Zeitpunkt $x + 6$ Std. einen signifikanten Anstieg ($p < 0.001$) von 0.44 mg% (± 0.17 mg%) auf 0.77 mg% (± 0.29 mg%), was einen Anstieg um 75 % bedeutet. Das Maximum wurde mit einer mittleren Konzentration von 0.80 mg% (± 0.36 mg%) 20 Stunden nach Ende der Blutdrucksenkung erreicht. 34 Stunden nach Hypotensionsende zeigte sich mit einem Meßwert von 0.53 mg% (± 0.21 mg%) bereits eine deutlich abfallende Tendenz. Zum Zeitpunkt $x + 48$ Std. war mit einer Konzentration von 0.46 mg% (± 0.17 mg%) der Ausgangswert wieder erreicht.

Dieser postoperative Bilirubinanstieg war ohne Ausnahme bei allen Patienten zu registrieren, wobei kein Patient pathologische Werte aufwies. (Abb. 17)

Bei G r u p p e II zeigten die Mittelwerte der Bilirubinkonzentration einen ähnlichen Verlauf. Allerdings wurde hier das Maximum mit 0.91 mg% (± 0.59 mg%) bereits 6 Stunden nach Hypotensionsende erreicht, was einen signifikanten Anstieg ($p < 0.001$) gegenüber dem Ausgangswert um 111.6 % bedeutet. Der $x + 20$ Std.-Wert zeigte hier im Gegensatz zur Gruppe I mit einer Konzentration von 0.69 mg% (± 0.34 mg%) bereits deutlich abfallende Tendenz. Der $x + 34$ Std.-Wert (0.48 mg% $\pm$ 0.05 mg%) wie auch der $x + 48$ Std.-Wert (0.47 mg% $\pm$ 0.18 mg%) zeigten keine signifikante Erhöhung mehr gegenüber dem Ausgangswert ($p > 0.05$).

Bei einem Patienten der Gruppe II kam es nicht zu einem Konzentrationsanstieg des Gesamtbilirubins i. S., sondern zu einem Abfall.

Bei einem weiteren Patienten stieg das Bilirubin zwischenzeitlich auf pathologische Werte (maximal 2,83 mg%) an. Zum Zeitpunkt $x + 48$ Std. lagen allerdings alle Werte innerhalb der Normgrenzen. (Abb. 1)

Q u i c k - W e r t

Der Quick-Wert war bei G r u p p e I zum Zeitpunkt $x + 6$ Std. von 74.3 % (± 13.3 %) auf 63.1 % (± 12.1 %) signifikant abgefallen ($p < 0.05$), zeigte aber bereits 20 Stunden nach Hypotensionsende mit einem Wert von 69.2 % (± 13.0 %) wieder ansteigende Tendenz. Bei drei Patienten der Gruppe I fielen die Werte zum Zeitpunkt $x + 6$ Std. bis auf weniger als 50 %. 20 Stunden nach Hypotensionsende lagen alle Werte oberhalb der 55 %-Grenze. (Abb. 19)

Bei G r u p p e II fiel der Quick-Wert von 79.5 % (± 12.8 %) auf 70.2 % (± 12.0 %) zum Zeitpunkt $x + 6$ Std., was eine ebenfalls signifikante Abnahme bedeutet ($p < 0.05$). Im Gegensatz zur Gruppe zeigte sich 20 Stunden nach Ende der Blutdrucksenkung mit einem Wert von 69.8 % (± 11.0 %) noch keine aufsteigende Tendenz.

Bei einem Patienten der Gruppe II fiel der $x + 6$ Std.-Wert unter 50 %. 20 Stunden nach Hypotensionsende lagen auch hier alle Werte oberhalb der 55 %-Grenze. (Abb. 20)

Abb. 7 Verhalten von SGOT bei Gruppe I praehypotensiv, 6 Std., 20 Std., 34 Std. und 48 Std. nach NNP-Hypotension; Mittelwerte; $s_{\bar{x}}$ = Standardabweichung; p = Signifikanz

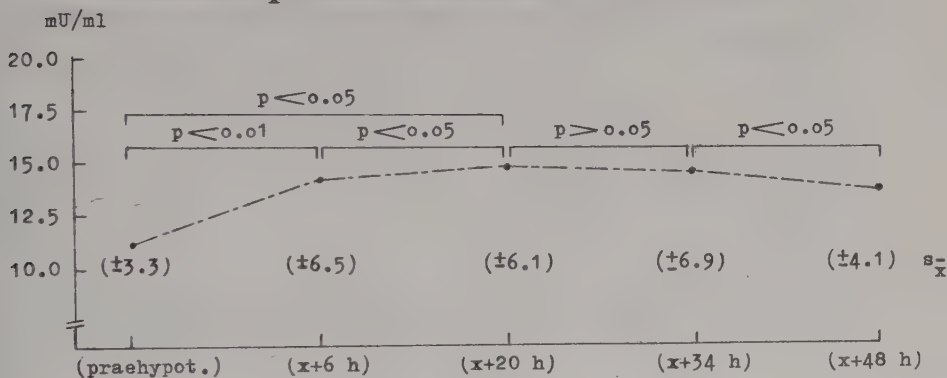


Abb. 8 Verhalten von SGOT bei Gruppe II praehypotensiv, 6 Std., 20 Std., 34 Std. und 48 Std. nach Ethrane-Hypotension; Mittelwerte; $s_{\bar{x}}$ = Standardabweichung; p = Signifikanz

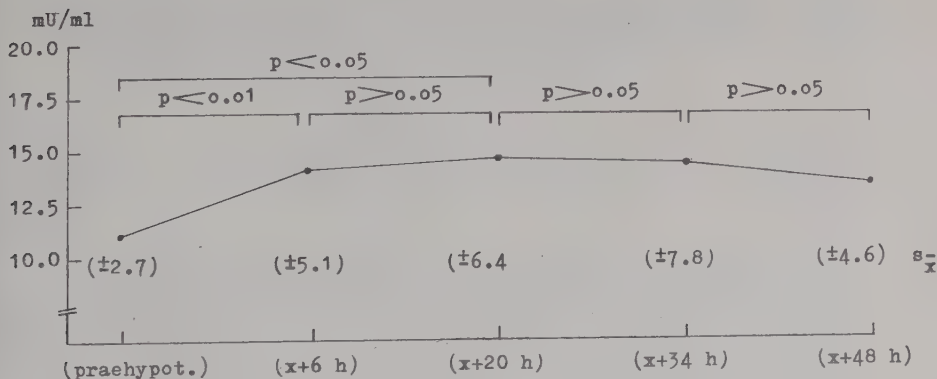


Abb. 9 Verhalten von SGPT bei Gruppe I praehypotensiv, 6 Std., 20 Std., 34 Std. und 48 Std. nach NNP-Hypotension; Mittelwerte; $s_{\bar{x}}$ = Standardabweichung; p = Signifikanz

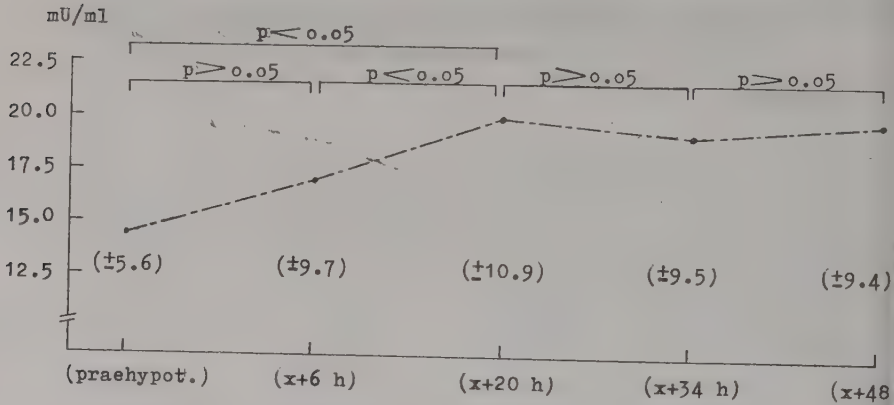


Abb. 10 Verhalten von SGPT bei Gruppe II praehypotensiv, 6 Std., 20 Std., 34 Std. und 48 Std. nach Ethrane-Hypotension; Mittelwerte; $s_{\bar{x}}$ = Standardabweichung; p = Signifikanz

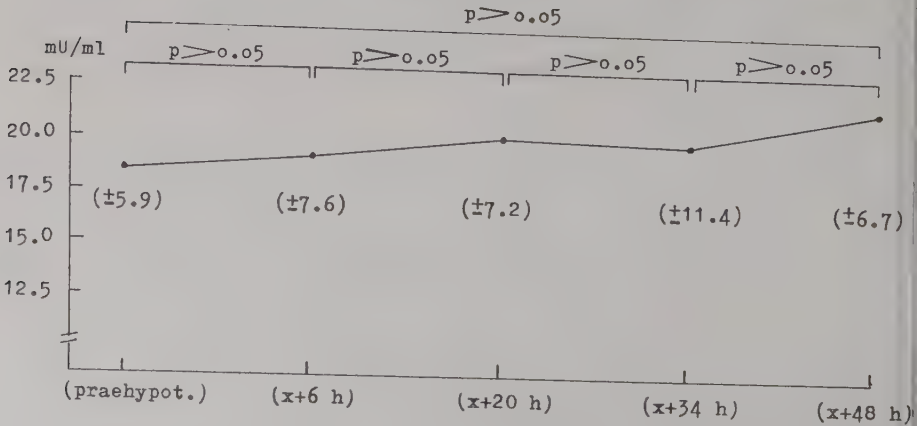


Abb. 11 Verhalten des DeRitis-Quotienten bei Gruppe I praehypotensiv, 6. Std., 20 Std., 34 Std. und 48 Std. nach NNP-Hypotension; Mittelwerte; $s_{\bar{x}}$ = Standardabweichung; p = Signifikanz

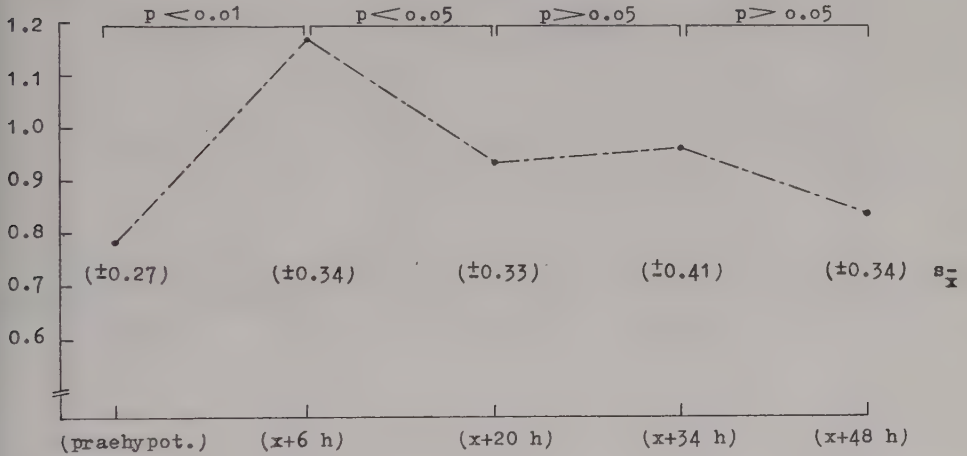


Abb. 12 Verhalten des DeRitis-Quotienten bei Gruppe II praehypotensiv, 6 Std., 20 Std., 34 Std. und 48 Std. nach Ethrane-Hypotension; Mittelwerte; $s_{\bar{x}}$ = Standardabweichung; p = Signifikanz

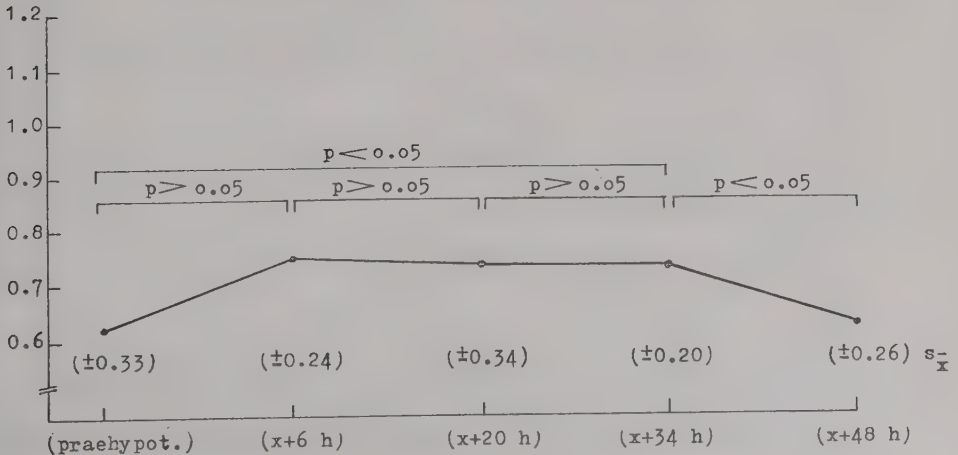


Abb. 13 Verhalten von AP bei Gruppe I praehypotensiv, 6 Std., 20 Std., 34 Std. und 48 Std. nach NNP-Hypotension; Mittelwerte; $s_{\bar{x}}$ = Standardabweichung; p = Signifikanz

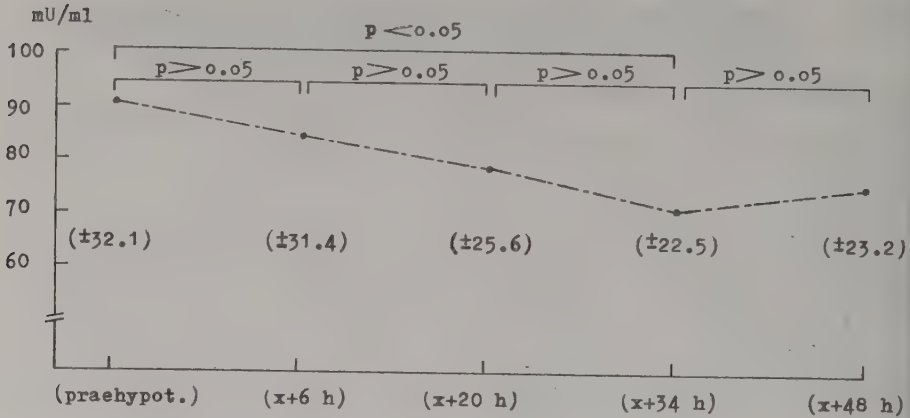


Abb. 14 Verhalten von AP bei Gruppe II praehypotensiv, 6 Std., 20 Std., 34 Std. und 48 Std. nach Ethrane-Hypotension; Mittelwerte; $s_{\bar{x}}$ = Standardabweichung; p = Signifikanz

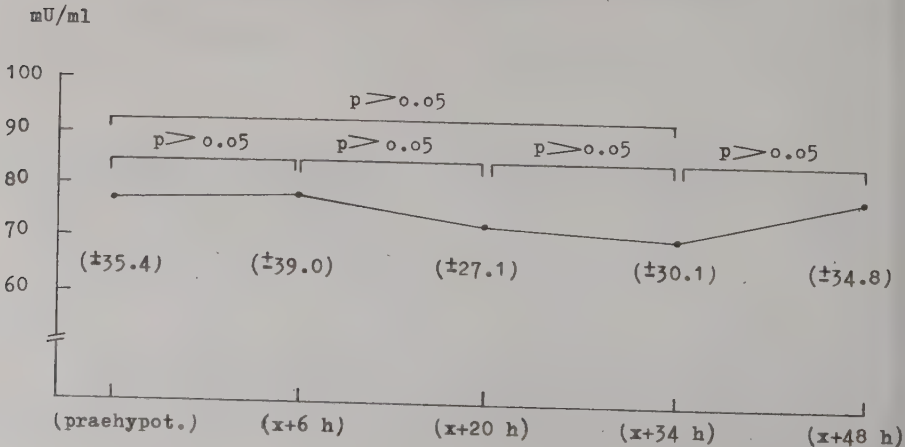


Abb. 15 Verhalten von Gamma-GT bei Gruppe I praehypotensiv, 6 Std., 20 Std., 34 Std. und 48 Std. nach NNP-Hypotension; Mittelwerte; $s_{\bar{x}}$ = Standardabweichung; p = Signifikanz

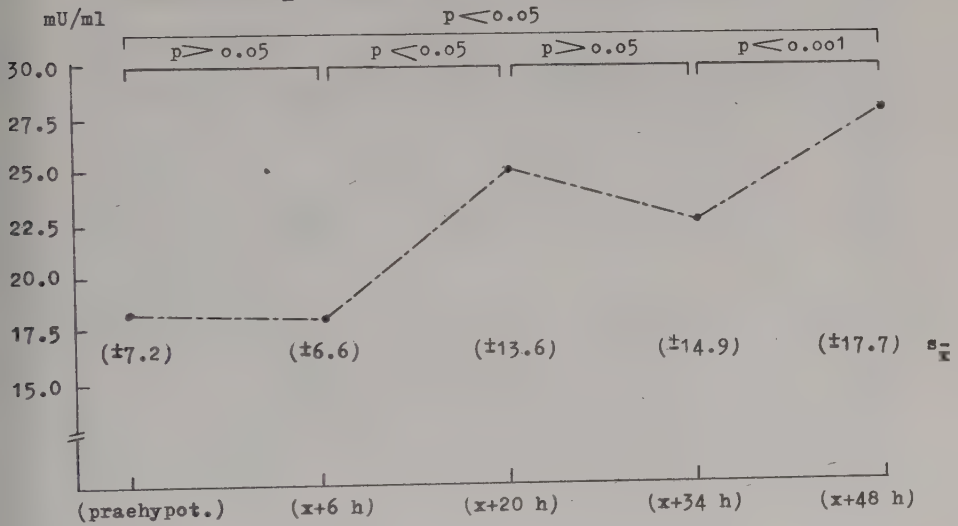


Abb. 16 Verhalten von Gamma-GT bei Gruppe II praehypotensiv, 6 Std., 20 Std., 34 Std. und 48 Std. nach Ethrane-Hypotension; Mittelwerte; $s_{\bar{x}}$ = Standardabweichung; p = Signifikanz

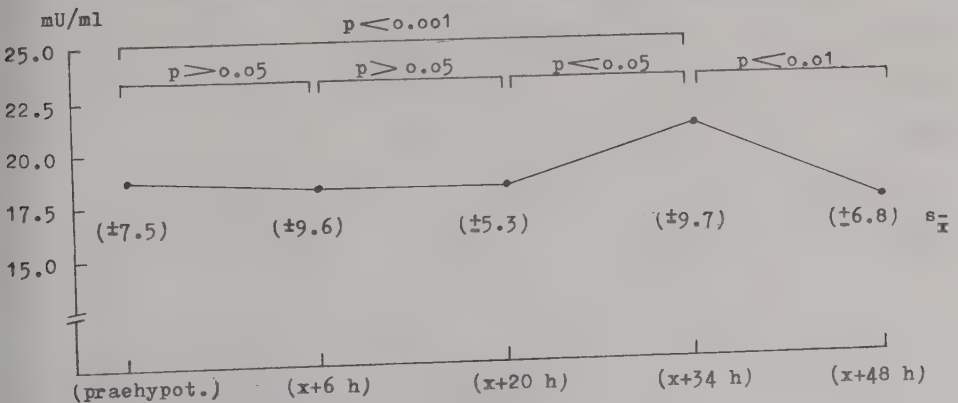


Abb. 17 Verhalten von Gesamtbilirubin i. S. bei Gruppe I praehypotensiv, 6 Std., 20 Std., 34 Std. und 48 Std. nach NNP-Hypotension; Mittelwerte; $s_{\bar{x}}$ = Standardabweichung; p = Signifikanz

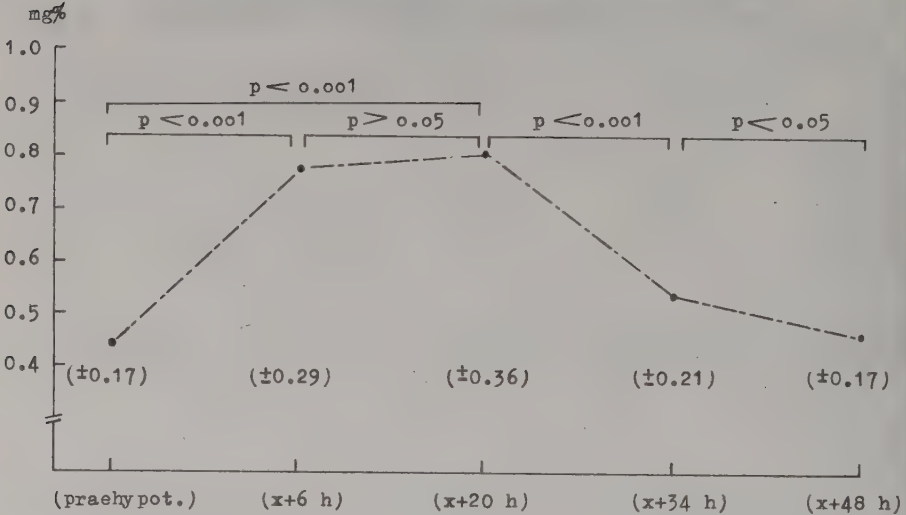


Abb. 18 Verhalten von Gesamtbilirubin i. S. bei Gruppe II praehypotensiv, 6 Std., 20 Std., 34 Std. und 48 Std. nach Ethrane-Hypotension; Mittelwerte; $s_{\bar{x}}$ = Standardabweichung; p = Signifikanz

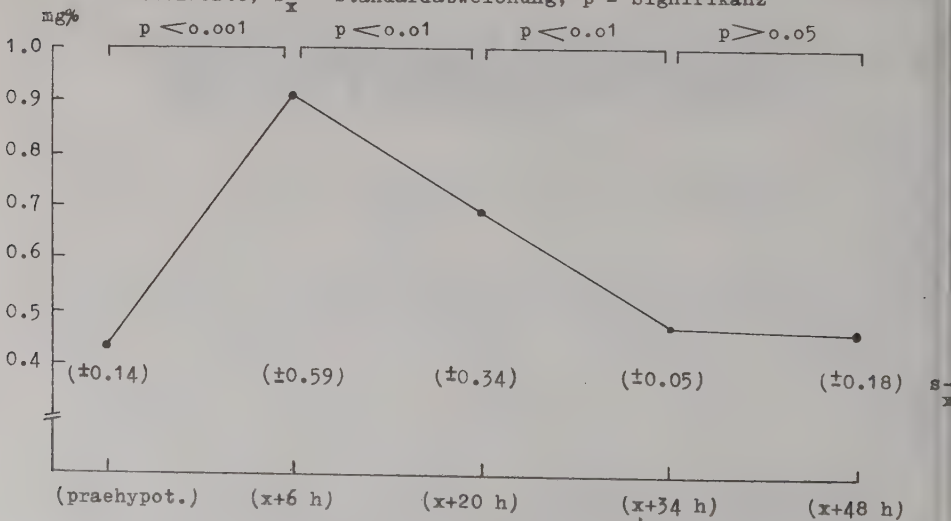


Abb. 19 Verhalten des Quick-Wertes bei Gruppe I prae-hypotensiv, 6 Std. und 20 Std. nach NNP-Hypotension; Mittelwerte; $s_{\bar{x}}$ = Standardabweichung; p = Signifikanz

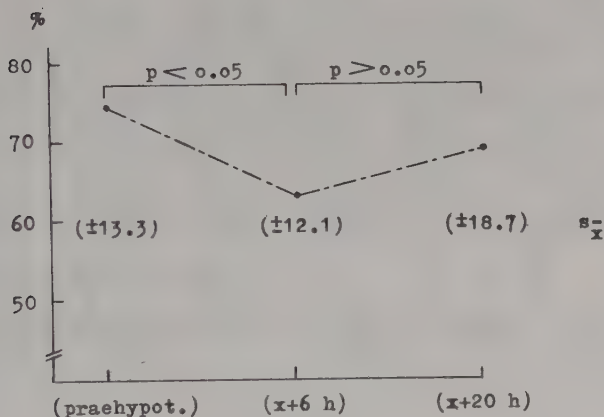
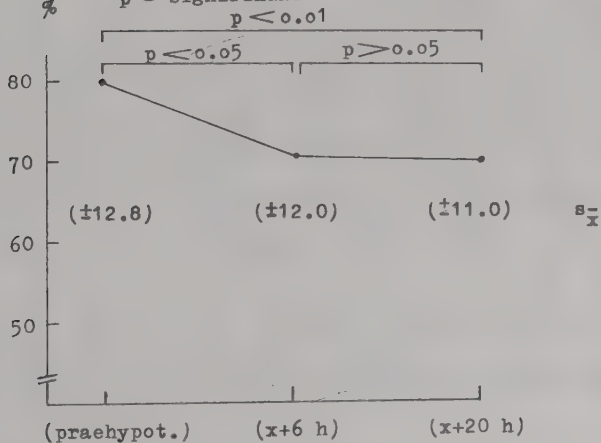


Abb. 20 Verhalten des Quick-Wertes bei Gruppe II prae-hypotensiv, 6 Std. und 20 Std. nach Ethrane-Hypotension; Mittelwerte; $s_{\bar{x}}$ = Standardabweichung; p = Signifikanz



Tab. 5 Veränderung der Leberparameter SGOT, SGPT, AP, Gamma-GT, Gesamt-Bilirubin I. S., DeRitis-Quotient und Quick-Wert bei Gruppe I und Gruppe II

	präoper.	x+6 h	x+20 h	x+34 h	x+48 h
SGOT	Gruppe I $\bar{x}=11,0$ $s=\pm 6,35$ $p < 0,01$ $p < 0,05$	$\bar{x}=17,2$ $s=\pm 6,33$ $p > 0,05$	$\bar{x}=15,7$ $s=\pm 6,13$ $p > 0,05$	$\bar{x}=16,0$ $s=\pm 6,97$ $p > 0,05$	$\bar{x}=13,8$ $s=\pm 6,17$ $p < 0,05$
	Gruppe II $\bar{x}=11,1$ $s=\pm 2,74$ $p < 0,01$ $p < 0,05$	$\bar{x}=14,6$ $s=\pm 4,1$ $p < 0,05$ $p < 0,05$	$\bar{x}=14,3$ $s=\pm 4,47$ $p > 0,05$ $p < 0,01$	$\bar{x}=14,3$ $s=\pm 4,89$ $p > 0,05$	$\bar{x}=13,3$ $s=\pm 4,65$ $p > 0,05$
SGPT	Gruppe I $\bar{x}=14,4$ $s=\pm 5,62$ $p > 0,05$ $p > 0,05$	$\bar{x}=19,9$ $s=\pm 7,75$ $p > 0,05$ $p > 0,05$	$\bar{x}=19,9$ $s=\pm 10,90$ $p > 0,05$ $p > 0,05$	$\bar{x}=19,2$ $s=\pm 9,54$ $p > 0,05$	$\bar{x}=19,8$ $s=\pm 9,45$ $p > 0,05$
	Gruppe II $\bar{x}=18,3$ $s=\pm 5,95$ $p > 0,05$ $p > 0,05$	$\bar{x}=18,9$ $s=\pm 7,6$ $p > 0,05$ $p > 0,05$	$\bar{x}=19,9$ $s=\pm 7,21$ $p > 0,05$ $p > 0,05$	$\bar{x}=19,6$ $s=\pm 11,4$ $p > 0,05$	$\bar{x}=21,3$ $s=\pm 6,75$ $p > 0,05$
AP	Gruppe I $\bar{x}=30,8$ $s=\pm 32,13$ $p > 0,05$ $p < 0,05$	$\bar{x}=84,4$ $s=\pm 31,42$ $p > 0,05$ $p < 0,05$	$\bar{x}=78,1$ $s=\pm 22,60$ $p > 0,05$ $p < 0,05$	$\bar{x}=71,0$ $s=\pm 22,47$ $p > 0,05$	$\bar{x}=75,5$ $s=\pm 23,48$ $p > 0,05$
	Gruppe II $\bar{x}=86,9$ $s=\pm 35,42$ $p > 0,05$ $p < 0,05$	$\bar{x}=88,0$ $s=\pm 39,0$ $p > 0,05$ $p < 0,05$	$\bar{x}=83,5$ $s=\pm 27,15$ $p > 0,05$ $p < 0,05$	$\bar{x}=80,9$ $s=\pm 30,15$ $p > 0,05$	$\bar{x}=88,7$ $s=\pm 34,83$ $p > 0,05$
Gamma-GT	Gruppe I $\bar{x}=18,3$ $s=\pm 7,18$ $p > 0,05$ $p < 0,01$	$\bar{x}=18,0$ $s=\pm 6,66$ $p > 0,05$ $p < 0,01$	$\bar{x}=23,0$ $s=\pm 7,65$ $p > 0,05$ $p < 0,05$	$\bar{x}=22,6$ $s=\pm 4,87$ $p > 0,05$	$\bar{x}=27,7$ $s=\pm 7,70$ $p < 0,001$
	Gruppe II $\bar{x}=18,7$ $s=\pm 7,33$ $p > 0,05$ $p < 0,05$	$\bar{x}=18,2$ $s=\pm 9,67$ $p > 0,05$ $p < 0,05$	$\bar{x}=18,1$ $s=\pm 5,32$ $p > 0,05$ $p < 0,05$	$\bar{x}=20,7$ $s=\pm 9,77$ $p > 0,05$	$\bar{x}=17,3$ $s=\pm 6,84$ $p < 0,01$

	präoper.	x+6 h	x+20 h	x+34 h	x+48 h
Gesamt-Bilirubin I. S.	Gruppe I $\bar{x}=0,44$ $s=\pm 0,17$ $p < 0,001$ $p < 0,001$	$\bar{x}=0,77$ $s=\pm 0,29$ $p > 0,05$ $p < 0,05$	$\bar{x}=0,80$ $s=\pm 0,36$ $p > 0,05$ $p < 0,05$	$\bar{x}=0,53$ $s=\pm 0,21$ $p < 0,001$	$\bar{x}=0,46$ $s=\pm 0,17$ $p < 0,05$
	Gruppe II $\bar{x}=0,43$ $s=\pm 0,14$ $p < 0,001$ $p < 0,001$	$\bar{x}=0,91$ $s=\pm 0,59$ $p > 0,05$ $p < 0,001$	$\bar{x}=0,69$ $s=\pm 0,34$ $p > 0,05$ $p < 0,01$	$\bar{x}=0,48$ $s=\pm 0,05$ $p > 0,01$	$\bar{x}=0,47$ $s=\pm 0,18$ $p > 0,05$
SGOT SGPT	Gruppe I $\bar{x}=0,78$ $s=\pm 0,27$ $p < 0,01$ $p > 0,05$	$\bar{x}=1,16$ $s=\pm 0,34$ $p > 0,05$ $p < 0,05$	$\bar{x}=0,93$ $s=\pm 0,33$ $p > 0,05$ $p < 0,05$	$\bar{x}=0,96$ $s=\pm 0,41$ $p > 0,05$	$\bar{x}=0,84$ $s=\pm 0,34$ $p > 0,05$
	Gruppe II $\bar{x}=0,61$ $s=\pm 0,33$ $p > 0,05$ $p > 0,05$	$\bar{x}=0,75$ $s=\pm 0,24$ $p > 0,05$ $p < 0,05$	$\bar{x}=0,73$ $s=\pm 0,34$ $p > 0,05$ $p < 0,05$	$\bar{x}=0,73$ $s=\pm 0,20$ $p > 0,05$	$\bar{x}=0,69$ $s=\pm 0,26$ $p < 0,05$
Quick	Gruppe I $\bar{x}=74,3$ $s=\pm 13,3$ $p < 0,05$ $p > 0,05$	$\bar{x}=63,1$ $s=\pm 12,1$ $p > 0,05$ $p < 0,05$	$\bar{x}=69,2$ $s=\pm 13,0$ $p > 0,05$	$\bar{x}=69,9$ $s=\pm 11,0$ $p > 0,05$	$\bar{x}=69,9$ $s=\pm 11,0$ $p > 0,05$
	Gruppe II $\bar{x}=79,5$ $s=\pm 12,8$ $p < 0,05$ $p < 0,01$	$\bar{x}=70,2$ $s=\pm 12,0$ $p > 0,05$ $p < 0,01$	$\bar{x}=69,9$ $s=\pm 11,0$ $p > 0,05$	$\bar{x}=69,9$ $s=\pm 11,0$ $p > 0,05$	$\bar{x}=69,9$ $s=\pm 11,0$ $p > 0,05$

$\bar{x}$: Mittelwert bei $n=1$ Standardabweichungen; p: Signifikanz

x+6 h: 6 Std. nach Hypotensiende
x+20 h: 20 Std. nach Hypotensiende
x+34 h: 34 Std. nach Hypotensiende
x+48 h: 48 Std. nach Hypotensiende

III. Diskussion

Das Indikationspektrum von Natriumnitroprussid reicht von der Druckentlastung des Herzens beim akuten Myokardinfarkt, beim schweren Angina pectoris-Syndrom bei koronaren Gefäßerkrankungen und therapieresistenter Linksherzinsuffizienz über die Senkung des Blutdruckes bei bestimmten Hypertonieformen bis hin zur kontrollierten intraoperativen Hypotension bei erhöhtem und normalem Blutdruck zur Schaffung eines "blutarmen" Operationsfeldes bei neurochirurgischen, thoraxchirurgischen, orthopädischen, urologischen, plastischen und Mittelohr-Eingriffen.

Um aussagekräftige leberdiagnostische Ergebnisse zu erzielen, haben wir uns bewußt auf die intraoperative kontrollierte Hypotension im Rahmen neurochirurgischer Eingriffe (Craniotomien) bei normotensiven Patienten beschränkt, wobei eine praeoperative Leberschädigung anamnestisch, klinisch und biochemisch ausgeschlossen wurde.

Die posthypotensiven Aktivitätsanstiege von SGOT, SGPT, Gamma-GT, das Ansteigen der Gesamtbilirubinkonzentration im Serum und des DeRitis-Quotienten nach NNP-induzierter Hypotension erwies sich ebenso wie der Abfall der AP-Aktivität als signifikant. Die Mittelwerte bewegten sich allerdings innerhalb der Normgrenzen und erreichten keinesfalls bedrohliche Ausmaße.

SGOT-Aktivität und DeRitis-Quotient zeigten 48 Stunden nach Hypotensionsende bei Gruppe I bereits wieder abfallende Tendenz, während die Gesamtbilirubinkonzentration i. S. das Ausgangsniveau fast wieder erreicht hatte. Hingegen zeigten die erhöhten Aktivitäten von SGPT und Gamma-GT zu diesem Zeitpunkt noch keine abfallende Tendenz. Der relativ geringe Abfall des Quick-Wertes erwies sich ebenfalls als signifikant, wobei sich 20 Stunden nach Hypotensionsende allerdings kein signifikanter Unterschied gegenüber dem Ausgangswert mehr zeigte.

Der ebenfalls geringgradige Abfall der AP-Aktivität zeigte auch 48 Stunden nach Hypotensionsende keine Anstiegstendenz.

Auch beim Éthrane-Kollektiv zeigte sich posthypotensiv ein signifikantes Ansteigen der SGOT- und Gamma-GT-Aktivität, der Gesamtbilirubinkonzentration i. S. sowie des DeRitis-Quotienten. Im Gegensatz zur NNP-Gruppe und zu den Untersuchungsergebnissen von F o i t z i k (16) konnte hier jedoch kein signifikanter SGPT-Aktivitätsanstieg registriert werden. Der signifikante Abfall des Quick-Wertes entsprach 6 Stunden nach Hypotensionsende qualitativ und quantitativ dem Abfall nach NNP-induzierter Hypotension, wobei der Quick-Wert bei der Éthrane-Gruppe allerdings auch 20 Stunden nach Beendigung der Blutdrucksenkung gegenüber dem Ausgangswert noch signifikant erniedrigt war und keine ansteigende Tendenz zeigte. Auch der Abfall der AP-Aktivität erwies sich im Unterschied zur Gruppe I als nicht signifikant.

Das Auftreten einer Aktivitätserhöhung der unilokulär im Cytoplasma der Leberzelle vorhandenen SGPT weist ebenso wie die Aktivitätserhöhung der SGOT auf eine Permeabilitätserhöhung der cytoplasmatischen Membranen nach NNP-induzierter Hypotension hin. Obwohl die bilokuläre SGOT zu 40 - 60 % ihren Sitz in den Mitochondrien hat, läßt sich unter Berücksichtigung ihres relativ geringen Aktivitätsanstieges nicht ohne weiteres auf eine Permeabilitätserhöhung der mitochondrialen Membranen schließen. Es ist sicher naheliegend, den Aktivitätsanstieg der SGOT ebenfalls als Folge einer gesteigerten Durchlässigkeit der Cytoplasma-Membranen anzusehen.

Allerdings läßt der geringe Anstieg der Gamma-GT-Aktivität im Serum nach NNP-induzierter Hypotension auch auf eine Mitreaktion der Mikrosomen im Sinne einer Permeabilitätserhöhung der mikrosomalen Membranen schließen. Im Gegensatz hierzu steht aber der registriert

Aktivitätsabfall der ebenfalls in den Mikrosomen lokalisierten AP bei Gruppe I. Das Ansteigen der Gesamtbilirubinkonzentration i. S. nach Beendigung der Blutdrucksenkung erwies sich als hoch signifikant ($p < 0.001$). Da die Aufnahme des unkonjugierten Bilirubins aus dem Blut in die Leberzelle durch nichtionische Diffusion geschieht, die Leber ihre Durchblutung aber nicht autoregulatorisch regeln kann, führt eine Abnahme des Perfusionsdruckes im Rahmen einer ausgeprägten Blutdrucksenkung zu einem verminderten Einstrom des indirekten Bilirubins in die Leberzelle.

Mehrere Autoren meldeten ebenfalls ein Ansteigen des Bilirubins nach Xylit-Infusionen (45) sowie nach Fructose-Infusionen (46). Auch Berg et al. (5) und Förster et al. (14,15) registrierten übereinstimmend einen geringfügigen Anstieg der Bilirubinkonzentration i. S. nach hochdosierten Kohlenhydrat-Infusionen, unabhängig von der Art der verabreichten Kohlenhydrate. Änderungen der Serumenzyme SGOT und SGPT traten nach Kohlenhydrat-Infusionen nicht auf (14). Das von Förster et al. (15) beobachtete, unseren Untersuchungsergebnissen quantitativ entsprechende, Ansteigen der Bilirubinkonzentration trat bei rascher i. v. Kohlenhydrat-Zufuhr in einer Dosis von 1.5 g/kg KG auf. Diese mehrfach beschriebene Serumbilirubinerhöhung war in der Regel Folge der Infusion hochkonzentrierter Kohlenhydrat-Lösungen bzw. Folge einer längerdauernden parenteralen Kohlenhydrat-Zufuhr. Die hierbei zugeführten Kohlenhydrat-Dosen lagen wesentlich höher als die von uns zugeführten Dosen von im Mittel 0.31 g/kg KG/Std. Somit kann die Möglichkeit eines Kausalzusammenhangs zwischen den Kohlenhydrat-Infusionen und dem Ansteigen des Serumbilirubins nicht ausgeschlossen werden, sie erscheint bei unserer Untersuchung jedoch -aufgrund der geringen Kohlenhydrat-Zufuhr- zumindest als zweifelhaft.

Ausbleibendes Ansteigen des Serumbilirubins auf pathologische Werte, schnelle Rückkehr zum Ausgangsniveau, und das Fehlen signifikanter Unterschiede gegenüber der Ethrane-Gruppe sprechen gegen eine spezifische Beeinflussung des Bilirubinstoffwechsels der Leber durch NNP.

Der bereits 6 Stunden nach Hypotensionsende beim NNP-Kollektiv registrierte Abfall des Quick-Wertes um 15 % gegenüber dem Ausgangswert erbrachte ebenfalls keinen Beweis für eine eingeschränkte Syntheseleistung der Leber, zumal berücksichtigt werden muß, daß die Substitution des intraoperativen Blutverlustes zum Teil durch Plasmaproteinlösungen (PPL) erfolgte, und bereits 20 Stunden nach Ende der Blutdrucksenkung kein signifikanter Unterschied mehr gegenüber dem Ausgangswert bestand.

Da die Mittelwerte der Aktivitäten von SGOT, SGPT, Gamma-GT und AP ebenso wie die Mittelwerte der Gesamtbilirubinkonzentration i. S. nach Blutdrucksenkung mittels NNP die Normgrenzen nicht überschritten und bereits innerhalb des Meßzeitraumes von 2 Tagen -mit Ausnahme der SGPT- wieder deutlich abfallende Tendenz zeigten oder sogar das Ausgangsniveau wieder erreicht hatten, erbrachte die vorliegende Untersuchung keinen Beweis für eine lebertoxische Wirkung der zugeführten NNP-Dosen (0.89 - 14.51 Gamma/kg/min.). Bedrohliche Veränderungen der untersuchten Leberparameter traten nicht auf.

Allerdings rechtfertigen die Ergebnisse, insbesondere auch die Tatsache, daß bei insgesamt neun Patienten die Aktivitäten von SGOT, SGPT oder Gamma-GT über die Norm anstiegen, die Forderung nach einer entsprechenden Leberdiagnostik zum Ausschluß einer praeoperativen Leberschädigung.

Unterschiede im Verhalten der Leberparameter bestanden vor allem:

a) in dem sich bei der Éthrane-Gruppe als nicht signifikant erweisen- den Anstieg der SGPT-Aktivität, b) in dem nur nach NNP-Hypotension signifikanten Abfall der AP-Aktivität und c) in dem nach NNP-Hypotension im Vergleich zur Éthrane-Hypotension signifikant stärkeren Ansteigen der Gamma-GT-Aktivität im Serum. -Weitere entscheidende quantitative oder qualitative Unterschiede im Verhalten der untersuchten Leberparameter nach Beendigung der Blutdrucksenkung bestanden zwischen dem NNP-Kollektiv und dem Éthrane-Kollektiv nicht.

Natriumnitroprussid führt über eine Erschlaffung der Gefäßmuskulatur zu einer Verminderung des peripheren Gefäßwiderstandes, wodurch der Blutdruck erheblich absinkt.

Durch die Gabe von 3.86 Gamma/kg/min. (± 3.70 Gamma/kg/min.) NNP konnte der arterielle Mitteldruck von 92 mm Hg (± 6 mm Hg) auf 65 mm Hg (± 4.5 mm Hg) gesenkt werden, wodurch eine Blutungsminde-
rung im Operationsfeld und somit günstige Bedingungen für die Operation gefäßreicher Tumoren erreicht wurden.

Die aus der ebenso prompten wie kurzen Wirkung des NNP resultierende gute Steuerbarkeit ermöglicht es, die Kreislaufwirkung rasch den jeweiligen Erfordernissen anzupassen. Allerdings muß besonders in der Anfangsphase der Blutdrucksenkung mit einer über Barorezeptoren eingeleiteten sympathischen Gegenregulation (Tachykardie) gerechnet werden.

Die Beziehungen zwischen Dosis und Wirkung blieben während der Blutdrucksenkung unverändert, tachyphylaktische Erscheinungen wurden ebensowenig wie akkumulative Wirkungen beobachtet.

Die von uns zur kontrollierten Hypotension benötigten NNP-Dosen entsprachen größenordnungsmäßig den von Korten (29), Taylor (51) und Landauer (30) angewandten Dosen. Irreversible Hypotonien traten nicht auf, waren allerdings auch nicht zu erwarten, da nach Untersuchungen von McDowall (35) die kritische Grenze bei 26.6 Gamma/kg/min. und somit wesentlich höher als die von uns zugeführte NNP-Dosis liegt.

Der während der Blutdrucksenkung mittels NNP beobachtete Anstieg der Herzfrequenz von durchschnittlich 4 Schlägen/min. (+5.3 %) war geringer als der von verschiedenen anderen Autoren (29,30,55) berichtete Anstieg; Frequenzen von mehr als 140 Schlägen/min. traten bei

keinem Patienten auf.

Der signifikante Abfall des pH auf minimal 7.22 und des Standardbikarbonates auf minimal 17.4 mval/l erreichte in keinem Fall bedrohliches Ausmaß, mußte jedoch in einigen Fällen durch Gabe von NaHCO_3 korrigiert werden. Dieser Abfall ist vermutlich als überdauernde metabolische Kompensation einer hyperventilationsbedingten respiratorischen Alkalose aufzufassen. Da nur in einem Fall die untere Blutdruckgrenze von 60 mm Hg unterschritten wurde, erscheint es mir nicht gerechtfertigt, eine eingeschränkte Organperfusion als Ursache des pH-Abfalles anzunehmen.

Anzeichen für eine Einschränkung der Nierenfunktion während der Blutdrucksenkung wurden nicht beobachtet, wobei allerdings zu berücksichtigen ist, daß sechs Patienten der NNP-Gruppe innerhalb der ersten halben Stunde nach Beginn der Blutdrucksenkung 250 ml Sorbit 40 % infundiert bekamen.

Eine positive Bewertung der Verwendung von Natriumnitroprussid zur kontrollierten intraoperativen Hypotension unter Neuroleptanalgesie erscheint aufgrund der bei unserer Untersuchung gemachten Erfahrungen aus folgenden Gründen gerechtfertigt:

1. NNP erweist sich durch seine gute Steuerbarkeit (kurze und prompte Wirkung) den vergleichbaren Verfahren überlegen.
2. Zur Erreichung der angestrebten Blutdrucksenkung genügen in der Regel Dosen, die beträchtlich unterhalb der kritischen Dosis liegen (verhältnismäßig große therapeutische Breite), wobei die interindividuell unterschiedliche blutdrucksenkende Wirkung relativ gering ist.
3. Tachyphylaktische oder akkumulative Erscheinungen sind nicht zu erwarten.

4. Durch die ausschließlich peripher vasodilatatorische Wirkung
- bei fehlender zentraler und negativ inotroper Wirkung- be-
steht eine gute Kreislaufstabilität während der Blutdrucksenkung.
5. Nebenwirkungen als Folge der NNP-Applikation wurden -mit Aus-
nahme der Herzfrequenzsteigerung- nicht beobachtet.

Aufgrund der gewonnenen Erfahrungen muß -trotz der günstigen Wirkungen von Natriumnitroprussid- die Forderung nach einer laufenden Überwachung von Kreislauf- und Atemfunktion während der kontrollierten Hypotension gestellt werden. Die kontinuierliche, blutige Messung des arteriellen Druckes, laufende Blutgasanalysen, die Registrierung des Elektrokardiogrammes mit oszilloskopischer Darstellung, die Beobachtung der Urinausscheidung und möglichst auch die Erfassung des Zentralen Venendruckes während der Blutdrucksenkung mit Natriumnitroprussid, sollten im Interesse der Sicherheit des Patienten und zur Herstellung optimaler Operationsvoraussetzungen immer durchgeführt werden.

Besonders wichtig erscheint die Forderung nach kontinuierlicher und blutiger Messung des Blutdruckes, da nur so die möglichen Blutdruckschwankungen während der Hypotension sicher erfasst werden können.

Die Hypotension bei tiefer Halothannarkose führt zu einer Minderung der myokardialen Kontraktilität durch die bekannte negativ inotrope Wirkung des Halothans; die Blutdrucksenkung durch Ganglienblockade ist gekennzeichnet durch umständliche Handhabung und schlechte Regulierbarkeit der so erreichten Hypotension.

Gute Steuerbarkeit, Reversibilität der Wirkungen, gute Kreislaufstabilität und geringe Nebenwirkungen zeigen eindeutig die gute

Anwendbarkeit der Kombination von Neuroleptanaesthesie und der durch Natriumnitroprussid auslösbaren Blutdrucksenkung; sorgfältige Nar-
koseführung und gute postanaesthetische Überwachung vorausgesetzt,
sind durch die Anwendung dieser Methode keine Nachteile für die
Sicherheit des Patienten im Vergleich zur normotonen Anaesthesie
zu erwarten.

IV. Zusammenfassung

Nach einleitender Darstellung der Ziele einer intraoperativen, kon-
trollierten Blutdrucksenkung werden die verschiedenen Methoden zur
kontrollierten Hypotension kritisch gegenübergestellt, wobei die
Natriumnitroprussid-induzierte Hypotension zur Schaffung optimaler
Operationsbedingungen als besonders vorteilhaft hervorgehoben wird.

An insgesamt 18 neurochirurgischen Patienten (Gruppe I) wurde die
Wirkung und die praktische Brauchbarkeit von Natriumnitroprussid
zur kontrollierten Hypotension in Kombination mit Neurolept-N₂O-O₂-
Anaesthesie untersucht.

Das Schwergewicht wurde auf die Untersuchung möglicher toxischer
Einflüsse von Natriumnitroprussid auf die Leber gelegt, wobei die
Änderung verschiedener laborchemischer Leberparameter nach NNP-in-
duzierter Hypotension zugrunde gelegt wurde.

Als Kontrollgruppe (Gruppe II) dienten 19 weitere neurochirurgische
Patienten, die ebenfalls eine Neurolept-N₂O-O₂-Anaesthesie erhiel-
ten. Zur Senkung des Blutdruckes wurde hier anstelle von NNP das
Inhalationsanaesthetikum Äthrane zugeführt.

Zur Neuroleptanalgesie verwendeten wir Droperidol (De-
hydrobenzperidol^R) in Kombination mit Fentanyl^Rdihydrogen-
citrat (Fentanyl^R).

Es wurden Unterschiede im Verhalten von Leber- und Kreislaufparameter nach NNP- und Ethrane-induzierter Hypotension aufgezeigt.

Die NNP-bedingte Hypotension von -29.5 % war von einem Herzfrequenzanstieg von 5.3 % begleitet (Ethane-Kollektiv: Blutdruckabfall: -22.1 %, Herzfrequenzänderung: -1.4 %).

Die benötigten NNP-Dosen schwankten zwischen 0.89 und 14.51 Gamma/kg/min.

Nach Beendigung der Blutdrucksenkung stiegen die SGOT-, SGPT- und Gamma-GT-Aktivität sowie die Gesamtbilirubinkonzentration im Serum beim NNP-Kollektiv (Gruppe I) signifikant an, während die Aktivität der AP signifikant abfiel. Beim Ethane-Kollektiv zeigte sich ebenfalls ein signifikantes Ansteigen von SGOT- und Gamma-GT-Aktivität sowie der Gesamtbilirubinkonzentration im Serum, während SGPT- und AP-Aktivität keine signifikanten Änderungen zeigten.

Die Mittelwerte dieser Parameter bewegten sich jedoch bei beiden Gruppen im Normbereich und erreichten in keinem Falle bedrohliche Ausmaße. Der Abfall des Quick-Wertes betrug 15 % nach NNP-Hypotension bzw. 12 % nach Ethane-Hypotension.

Nach den aus dieser Untersuchung hervorgegangenen klinischen und laborchemischen Daten konnte eine lebertoxische Wirkung von Natriumnitroprussid im Verlaufe von 2 Tagen nach Beendigung der Blutdrucksenkung nicht nachgewiesen werden.

Unsere Befunde zeigen die gute Anwendbarkeit der Kombination von Neurolept- N_2O-O_2 -Anaesthesie und der durch Natriumnitroprussid induzierten Hypotension unter Operationsbedingungen; ausgezeichnete Steuerbarkeit und Wirkungsreversibilität machen Natriumnitroprussid zum Mittel der Wahl bei der Operation gefäßreicher Hirntumoren.

V. Literaturverzeichnis

- 1 ADAMS, A. P.: Techniques of vascular control for deliberate hypotension during anaesthesia.
Br. J. Anaesth. 47, 783 (1975)
- 2 ASKROG, v. P., PENDER, J. W. and ECKENHOFF, J. E.: Changes in physiological deadspace during deliberate hypotension.
Anesthesiology 25, 144 (1964)
- 3 BASTRON, R. D. und KALOYANIDES, G. J.: Effect of sodium nitroprusside on function in the isolated and intact dog-kidney.
J. Pharm. Exp. Ther. 181, 244 (1972)
- 4 BEER, D., BEER, R., von WOLFF, A. und DUFFNER, H.: Die Einwirkung des neuen Inhalationsnarkotikums Éthrane auf Myokardkontraktivität und Hämodynamik im Vergleich zu Halothan.
Anaesth. 22, 192-197 (1973)
- 5 BERG, G., MATZKIES, F. und RENZ, K.: Metabolische Wirkungen von Xylit während langdauernder parenteraler Zufuhr bei internistischen Erkrankungen.
Z. Ernährungsw. 12, 159 (1973)
- 6 BOYSEN, G., ENGEL, H. C., PISTOLESE, G. R., FIORANI, P., AGNOLI, A. and LASSEN, N. A.: On the critical lower level of cerebral blood flow in man with particular reference to carotid surgery.
Circulation 49, 1023 (1974)
- 7 DOBKIN, A. B., NISHIOKA, K., GENGAJE, D. B., KIM, D. S., EVERS, W. und ISRAEL, J. S.: Narkose mit Éthrane.
Anaesthesia and Analgesia 48, 477 (1969)
- 8 ECKENHOFF, J. E., COMPTON, J. R., LARSON, A. and DAVIES, R. M.: Assessment of cerebral effect of deliberate hypotension by psychological measurements.
Lancet 2, 711 (1964)
- 9 ECKENHOFF, J. E.: Observations during hypotensive anaesthesia.
Proc. roy. Soc. Med. 55, 942 (1962)
- 10 ECKENHOFF, J. E.: The cerebral circulation.
Postgrad. Med. J. 50, 566 (1974)

- 11 EDRIGE, A. and JUDEVINE, D. E.: Pulmonary gas exchange during deliberate hypotension.
Br. J. Anaesth. 35, 750 (1963)
- 12 FINNERTY, F. A., WITKIN, L. and FAZEKAS, J. F.: Cerebral haemodynamics in acute hypotension.
J. Clin. Invest. 33, 1227 (1965)
- 13 FINNERTY, F. A., WITKIN, L. and FAZEKAS, F. J.: Cerebral hemodynamics during cerebral ischemia induced by acute hypotension.
J. Clin. Invest. 33, 1227 (1954)
- 14 FÖRSTER, H.: The effect of intravenous carbohydrates on various parameters in blood.
Z. Ernährungsw. 11, 227 (1972)
- 15 FÖRSTER, H., MEYER, E. und ZIEGE, M.: Erhöhung von Serumharnsäure und Serumbilirubin nach hochdosierten Infusionen von Sorbit, Xylit und Fructose.
Klin. Wschr. 48, 878 (1970)
- 16 FOITZIK, H.: Analyse der kumulierten europäischen Daten.
Proceeding of the First European Symposium on Modern Anaesthetic Agents, Hamburg, November 1973. Ed. P. Lawin, R. Beer, Springer Verlag, Heidelberg (1974)
- 17 FRANCIOSA, J. A. et al.: Improved left ventricular function during nitroprusside infusion in acute myocardial infarction.
Lancet I, 650 (1972)
- 18 FREY, R.: Fortschritte und Erfahrungen mit der künstlichen Blutdrucksenkung.
Langenbecks Archiv u. Deutsche Zeitschrift für Chirurgie 276, 674-675 (1953)
- 19 GMEINER, R., RIEDL, J. und BAUMGARTNER, H.: Effect of sodium nitroprusside on myocardial performance and venous tone.
Europ. J. Pharmacol. 31, 287 (1975)
- 20 GRACE, A. H.: Prostatectomy under hypotensive anaesthesia.
Proc. R. Soc. Med. 54, 1130 (1961)
- 21 GREENE, N. M., BUNKER, J. P., KERR, V. S., von FELSINGER, J. M., KELLER, J. W. and BEECHER, H. K.: Hypotensive spinal anaesthesia: Respiratory, metabolic, hepatic, renal and cerebral effects.
Ann. Surg. 140, 641 (1954)

- 22 GUIHA, N. N., LIMAS, C. J., FRANCIOSA, J. A., COHN, J. N. and MIKULIS, E.: Treatment of refractory heart failure with infusion of sodium nitroprusside. Abstracts of the 45th Scientific Sessions, Americ. Heart Assoc., Dallas, Texas, November 16-19, 1972, Circulation 46 (Suppl. II): II-105 (1972)
N. Engl. J. Med. 291, 587-592 (1974)
- 23 HESS, W. et al.: Hämodynamik und Sauerstoffversorgung des Herzens bei kontrollierter Hypotension mit NNP und Trimetaphan. Anaesth. 25, 34 (1976)
- 24 HUGOSSON, R. and HÖGSTRÖM, S.: Factors disposing to morbidity in surgery of intracranial aneurysms with special regard to deep controlled hypotension. J. Neurosurg. 38, 561 (1973)
- 25 JACK, R. D.: Toxicity of sodium nitroprusside. Br. J. Anaesth. 46, 952 (1974)
- 26 JOHNSON, C. C.: The actions and toxicity of sodium nitroprusside. Arch. int. Pharmacodyn. 35, 480 (1929)
- 27 KIMURA, K., MAEDA, A. und OYAMA, T.: Effects of Ethrane on endocrine, hepatic and renal function in man. Excerpta Medica, The International Medical Abstracting Service, International Congress Series No. 261, Fifth World Congress of Anaesthesiologists, Kyoto, Sept. 19-23 (1972)
- 28 KLOSE, R., HERRMANN, G., BRANDS, W.: Ethrane in der Kinderanästhesie. Prakt. Anaesth. 10, 265 (1975)
- 29 KORTEN, K., PANNING, B. und SPRING, G.: Nitroprussid-Natrium als Mittel zur intraoperativen kontrollierten Hypotension. Prakt. Anaesth. 2, 23-28 (1974)
- 30 LANDAUER, B.: Die kontrollierte Hypotension mit Nitroprussid-natrium (Nipruss^R). Anaesth. 25, 266-273 (1976)
- 31 LASSEN, N. A.: Cerebral blood flow and oxygen uptake. Physiol. Rev. 39, 197 (1959)

- 32 LINACRE, J. L.: Induced hypotension in gynaecological surgery.
Br. J. Anaesth. 33, 45 (1961)
- 33 LINDOP, M. J.: Complications and morbidity of controlled hypotension.
Br. J. Anaesth. 47, 801 (1975)
- 34 LITTLE, D. M.: Induced Hypotension during surgery and anaesthesia.
Anesthesiologie 16, 320 (1955)
- 35 McDOWALL, D. G., KEANEY, N. P., TURNER, J. M., LANDE, J. R. and OKUDA, Y.: The toxicity of sodium nitroprusside.
Br. J. Anaesth. 46, 327 (1974)
- 36 McRAE, W. R. and OWEN, M.: Severe metabolic acidosis following hypotension induced with sodium nitroprusside.
Br. J. Anaesth. 46, 795 (1974)
- 37 MORR-STRATHMANN, U., SCHIER, U., SCHILLING, A., WENDT, M. und LAWIN, P.: Die Kreislaufwirkung von Natriumnitroprussid bei kontrollierter Hypotension im Rahmen neurochirurgischer Eingriffe.
Prakt. Anästh. 11, 378-381 (1976)
- 38 PAGE, I. H., CORCORAN, A. C., DUSTAN, H. P. und KOPPANYI, Th.: Cardiovascular actions of sodium nitroprusside in animals and hypertensive patients.
Circulation 11, 188 (1955)
- 39 ROLLASON, W. N., DUNDAS, C. R. and MILNE, R. G.: E. c. g. and e. e. g. changes during hypotensive anaesthesia.
Proc. III Congr. Mund. Anesth. 1, 106 (1964)
- 40 ROLLASON, W. N., ROBERTSON, G. S., CORDINER, C. M. and HALL, D. J.: A comparison of mental function in relation to hypotensive and normotensive anaesthesia in the elderly.
Br. J. Anaesth. 43, 561 (1971)
- 41 ROLLASON, W. N. and HOUGH, J. M.: A study of hypotensive anaesthesia in the elderly.
Br. J. Anaesth. 32, 276 (1960)
- 42 ROSS, G. and COLE, P. V.: Some cardiovascular actions of sodium nitroprusside in the dog.
Br. J. Anaesth. 45, 120 (1973)

- 43 ROWE, G. G. und HENDERSON, H. R.: Systemic and coronary hemodynamic effects of sodium nitroprusside.
Americ. Heart J. 87, 83-87 (1974)
- 44 SCHMIDT, E. und F. W.: Grundfragen der Enzymdiagnostik.
Boehringer Mannheim GmbH (1970)
- 45 SCHUMER, W.: Adverse effects of xylitol in parenteral nutrition.
Metabolism 20, 345 (1971)
- 46 SCHUMER, W.: High calorie solutions in traumatized patients.
In Fox, C. L., Nahas, G. G. (eds.): *Body Fluid Replacement in the Surgical Patient* (Grune and Stratton: New York-London) 326 (1970)
- 47 SMITH, A. L.: Dependence of cerebral venous oxygen tension on anesthetic depth.
Anesthesiology 39, 291 (1973)
- 48 SMITH, A. L.: The mechanism of cerebral vasodilatation by halothane.
Anesthesiology 39, 581 (1973)
- 49 STRUNIN, L.: Organ perfusion during controlled hypotension.
Br. J. Anaesth. 47, 793-796 (1975)
- 50 STYLES, M., COLEMAN, A. J. and LEARY, W. P.: The hemodynamic effects of sodium nitroprusside.
Anesthesiology 38, 173-176 (1973)
- 51 TAYLOR, T. H., STYLES, M. and LAMMING, A. J.: Sodium nitroprusside as a hypotensive agent in general anaesthesia.
Br. J. Anaesth. 42, 859 (1970)
- 52 VESSEY, C. J., COLE, P. V., LINELL, J. C. and WILSON, J.: Some metabolic effects of sodium nitroprusside in man.
Br. Med. J. 2, 140 (1974)
- 53 WAY, G. L. and CLARKE, H. L.: An anaesthetic technique for prostatectomy.
Lancet 2, 888 (1959)
- 54 WILBRANDT R. u. a.: Die Behandlung hypertoner Krisen mit Natriumnitroprussid.
Dtsch. Med. Wschr. 95, No. 36, 1824 (1970)
- 55 WILDSMITH, J. A. W., MARSHALL, R. L., JENKINSON, J. L., MacRAE, W. R. and SCOTT, D. B.: Haemodynamic effects of sodium nitroprusside during nitrous oxide/halothane anaesthesia.
Br. J. Anaesth. 45, 71 (1973)

- 56 WOLLMAN, H.: Cerebral blood flow and metabolism: effects of anesthetic drugs and techniques.

Anesthesiology 36, 378 (1972)

Herrn Prof. Dr. R. Frey schulde ich besonderen Dank für die Überlassung des Themas und die Unterstützung bei der Abfassung dieser Arbeit. Herrn Dr. F. Fischer danke ich für die freundliche Unterstützung bei der Durchführung der Untersuchungen.

L e b e n s l a u f

Am 18.11.1950 wurde ich, Karlheinz Krackehl, als Sohn der Eheleute Anna und Karl Krackehl in Jettenbach, Kreis Kusel, geboren.

1957 wurde ich in die Volksschule in Jettenbach eingeschult, von der ich 1962 in das Staatliche Neusprachliche und Naturwissenschaftliche Gymnasium in Lauterecken/Glan überwechselte. Nach Abschluß der Untersekunda unterbrach ich 1967 für ein Jahr meine Schulausbildung zur Durchführung einer kaufmännischen Lehre. 1971 legte ich am Gymnasium in Lauterecken die Reifeprüfung ab.

Im Juni 1971 trat ich in die Bundeswehr ein; nach Ableistung einer zweijährigen Dienstzeit begann ich im Wintersemester 1973/74 an der Johannes Gutenberg-Universität in Mainz mit dem Studium der Medizin.

Am 08.12.1979 legte ich an der Johannes Gutenberg-Universität die Ärztliche Prüfung ab.

